

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE
in its capacity as elected Office

| | |
|---|---|
| Date of mailing (day/month/year) 26 March 2001 (26.03.01) | |
| International application No. PCT/JP00/04616 | Applicant's or agent's file reference 533104 |
| International filing date (day/month/year) 10 July 2000 (10.07.00) | Priority date (day/month/year) 15 July 1999 (15.07.99) |
| Applicant NAKATSUKA, Masashi et al | |

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
19 January 2001 (19.01.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

| | |
|---|---|
| The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35 | Authorized officer Henrik Nyberg Telephone No.: (41-22) 338.83.38 |
|---|---|

P C T

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
〔PCT36条及びPCT規則70〕

REC'D 27 JUL 2001

WIPO

| | | |
|---|---|-------------------------|
| 出願人又は代理人 の書類記号 533104 | 今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。 | |
| 国際出願番号 PCT/JPO0/04616 | 国際出願日 (日.月.年) 10.07.00 | 優先日 (日.月.年) 15.07.99 |
| 国際特許分類 (IPC) Int. Cl. C07D275/03, C07D271/113, C07D413/12, C07D285/135, C07D417/12, C07D231/38, C07D307/66, C07D249/14, C07D285/08, C07D213/38, C07D417/04, C07D413/04, C07D413/10, C07D413/14, C07D403/12, C07D333/36, A61K31/5377, A61K31/4178, A61K31/506, A61K31/4196, A61K31/4245, A61K31/427, A61K31/496, A61P37/06 | | |
| 出願人 (氏名又は名称) 住友製薬株式会社 | | |

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。
- ☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で ページである。

3: この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
- II ☐ 優先権
- III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV ☐ 発明の単一性の欠如
- V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ☐ ある種の引用文献
- VII ☐ 国際出願の不備
- VIII ☐ 国際出願に対する意見

| | | |
|--|---|----------|
| 国際予備審査の請求書を受理した日 19.01.01 | 国際予備審査報告を作成した日 11.07.01 | |
| 名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 保 電話番号 03-3581-1101 内線 3490 | 4 P 9840 |

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (1998年7月)

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

| | | | |
|---------------|-------|------|---|
| 新規性(N) | 請求の範囲 | 1-14 | 有 |
| | 請求の範囲 | | 無 |
| 進歩性(IS) | 請求の範囲 | | 有 |
| | 請求の範囲 | 1-14 | 無 |
| 産業上の利用可能性(IA) | 請求の範囲 | 1-14 | 有 |
| | 請求の範囲 | | 無 |

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1: EP 0248399 A1 (住友製薬株式会社)
9. 12月. 1987 (09. 12. 87)

文献2: WO 98/47880 A1 (住友製薬株式会社)
29. 10月. 1998 (29. 10. 98)

請求の範囲1-14について

請求の範囲1-14に記載された発明は、国際調査報告で引用された文献1および文献2より新規性は有するものの、進歩性は有さない。文献1に記載された最終生成物(「文献1記載発明」という。)は、本願請求の範囲1に係る発明(「本願発明」という。)と基本骨格が類似し、用途も同一であるが、グアニジノ基を有さない点で相違する。しかし、文献2に記載された最終生成物は、文献1記載発明と基本骨格が類似し、用途も同一であり、しかも、グアニジノ基も有するものであるので、文献1記載発明のアミノ基をグアニジノ基に代え、本願発明とすることは、当業者であれば容易に想到し得るものである。



国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
〔PCT18条、PCT規則43、44〕

| | | |
|--------------------------|---|-------------------------|
| 出願人又は代理人 の書類記号 533104 | 今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。 | |
| 国際出願番号 PCT/JP00/04616 | 国際出願日 (日.月.年) 10.07.00 | 優先日 (日.月.年) 15.07.99 |
| 出願人(氏名又は名称) 住友製薬株式会社 | | |

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 2 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。



/

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ⁷ C07D275/03, C07D271/113, C07D413/12, C07D285/135, C07D417/12, C07D231/38, C07D307/66, C07D249/14, C07D285/08, C07D213/38, C07D417/04, C07D413/04, C07D413/10, C07D413/14, C07D403/12, C07D333/36, A61K31/5377, A61K31/4178, A61K31/506, A61K31/4196, A61K31/4245, A61K31/427, A61K31/496, A61P37/06, A61P29/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ⁷ C07D275/03, C07D271/113, C07D413/12, C07D285/135, C07D417/12, C07D231/38, C07D307/66, C07D249/14, C07D285/08, C07D213/38, C07D417/04, C07D413/04, C07D413/10, C07D413/14, C07D403/12, C07D333/36, A61K31/5377, A61K31/4178, A61K31/506, A61K31/4196, A61K31/4245, A61K31/427, A61K31/496, A61P37/06, A61P29/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)

REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| Y | WO, 98/47880, A1 (住友製薬株式会社) 29. 10月. 1998 (29. 10. 98) & US, 6100260, A & JP, 11-240873, A | 1-14 |
| Y | EP, 0248399, A (住友製薬株式会社) 9. 12月. 1987 (09. 12. 87) & JP, 63-152368, A | 1-14 |

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22. 09. 00

国際調査報告の発送日

03.10.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

横尾 俊一

4 P

9840

電話番号 03-3581-1101 内線 3490



97.
Translation
10.03.2000

TENT COOPERATION T ATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

| | | |
|--|---|---|
| Applicant's or agent's file reference 533104 | FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) | |
| International application No. PCT/JP00/04616 | International filing date (day/month/year) 10 July 2000 (10.07.00) | Priority date (day/month/year) 15 July 1999 (15.07.99) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 275/03, 271/113, 413/12, 285/135, 417/12, 231/38, 307/66, 249/14, 285/08, 213/38, 417/04, 413/04, 413/10, 413/14, 403/12, 333/36, A61K 31/5377, 31/4178, 31/506, 31/4196, 31/4245, 31/427, 31/496, A61P 37/06 | | |
| Applicant SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD. | | |

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 3 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

| | |
|--|--|
| Date of submission of the demand 19 January 2001 (19.01.01) | Date of completion of this report 11 July 2001 (11.07.2001) |
| Name and mailing address of the IPEA/JP | Authorized officer |
| Facsimile No. | Telephone No. |

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/04616

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/04616

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

| | | | |
|-------------------------------|--------|------|-----|
| Novelty (N) | Claims | 1-14 | YES |
| | Claims | | NO |
| Inventive step (IS) | Claims | | YES |
| | Claims | 1-14 | NO |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-14 | YES |
| | Claims | | NO |

2. Citations and explanations

Document 1: EP, 248399, A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 9 December, 1987 (09.12.87)

Document 2: WO, 98-47880, A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 29 October, 1998 (29.10.98)

Claims 1-14

The subject matters of claims 1-14 do not appear to involve an inventive step, though they appear to be novel, in view of documents 1 and 2 cited in the ISR. The final product described in document 1 (called "the invention described in document 1") is similar to the subject matter of claim 1 of the present application (called "the invention of the present application") in basic structure and the same also in application, but is different in that it has no guanidino group. However, the final product described in document 2 is similar to the invention described in document 1 in basic structure, the same also in application and also has a guanidino group. So, a person skilled in the art could have easily conceived of replacing the amino group of the invention described in document 1 by a guanidino group, to achieve the invention of the present application.

特許協力条約

発信人 日本国特許庁 (国際調査機関)



出願人代理人

中村 敏夫

殿

あて名

〒 554-0022

大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番9
8号 住友製薬株式会社知的財産部

PCT

国際調査報告又は国際調査報告を作成しない旨
の決定の送付の通知書(法施行規則第41条)
[PCT規則44.1]発送日
(日.月.年)

03.10.00

出願人又は代理人
の書類記号

533104

複素芳香環化合物

今後の手続きについては、下記1及び4を参照。

国際出願番号

PCT/JPO0/04616

国際出願日
(日.月.年)

10.07.00

出願人 (氏名又は名称)

住友製薬株式会社

- 1.
- ☒
- 国際調査報告が作成されたこと、及びこの送付書とともに送付することを、出願人に通知する。

PCT19条の規定に基づく補正書及び説明書の提出

出願人は、国際出願の請求の範囲を補正することができる (PCT規則46参照)。

いつ 補正書の提出期間は、通常国際調査報告の送付の日から2月である。

詳細については添付用紙の備考を参照すること。

どこへ 直接次の場所へ

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

詳細な手続については、添付用紙の備考を参照すること。

- 2.
- ☐
- 国際調査報告が作成されないこと、及び法第8条第2項 (PCT17条(2)(a)) の規定による国際調査報告を作成しない旨の決定をこの送付書とともに送付することを、出願人に通知する。

- 3.
- ☐
- 法施行規則第44条 (PCT規則40.2) に規定する追加手数料の納付に対する異議の申立てに関して、出願人に下記の点を通知する。

☐ 異議の申立てと当該異議についての決定を、その異議の申し立てと当該異議についての決定の両方を指定官庁へ送付することを求める出願人の請求とともに、国際事務局へ送付した。☐ 当該異議についての決定は、まだ行われていない。決定されしだい出願人に通知する。

4. 今後の手続： 出願人は次の点に注意すること。

優先日から18月経過後、国際出願は国際事務局によりすみやかに国際公開される。出願人が公開の延期を望むときは、国際出願又は優先権の主張の取下げの通知がPCT規則90の2.1及び90の2.3にそれぞれ規定されているように、国際公開の事務的な準備が完了する前に国際事務局に到達しなければならない。

出願人が優先日から30月まで (官庁によってはもっと遅く) 国内段階の開始を延期することを望むときは、優先日から19月以内に、国際予備審査の請求書が提出されなければならない。

国際予備審査の請求書若しくは、後にする選択により優先日から19箇月以内に選択しなかった又は第II章に拘束されないため選択できなかったすべての指定官庁に対しては優先日から20月以内に、国内段階の開始のための所定手続を取らなければならない。

名称及びあて名

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

権限のある職員

特許庁長官

4P

9840

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
[PCT18条、PCT規則43、44]

| | | |
|--------------------------|---|-------------------------|
| 出願人又は代理人 の書類記号 533104 | 今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。 | |
| 国際出願番号 PCT/JPO0/04616 | 国際出願日 (日.月.年) 10.07.00 | 優先日 (日.月.年) 15.07.99 |
| 出願人(氏名又は名称) 住友製薬株式会社 | | |

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 2 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07D275/03, C07D271/113, C07D413/12, C07D285/135, C07D417/12, C07D231/38, C07D307/66, C07D249/14, C07D285/08, C07D213/38, C07D417/04, C07D413/04, C07D413/10, C07D413/14, C07D403/12, C07D333/36, A61K31/5377, A61K31/4178, A61K31/506, A61K31/4196, A61K31/4245, A61K31/427, A61K31/496, A61P37/06, A61P29/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07D275/03, C07D271/113, C07D413/12, C07D285/135, C07D417/12, C07D231/38, C07D307/66, C07D249/14, C07D285/08, C07D213/38, C07D417/04, C07D413/04, C07D413/10, C07D413/14, C07D403/12, C07D333/36, A61K31/5377, A61K31/4178, A61K31/506, A61K31/4196, A61K31/4245, A61K31/427, A61K31/496, A61P37/06, A61P29/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)

REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| Y | WO, 98/47880, A1 (住友製薬株式会社) イソマツ-ル 29. 10月. 1998 (29. 10. 98) & US, 6100260, A & JP, 11-240873, A Case No. 532697 | 1-14 |
| Y | EP, 0248399, A (住友製薬株式会社) S14-8849 9. 12月. 1987 (09. 12. 87) & JP, 63-152368, A | 1-14 |

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22. 09. 00

国際調査報告の発送日

03.10.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

横尾 俊一

4P

9840

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

1. The first part of the document is a list of the names of the persons who have been named in the proceedings.

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 1 月 25 日 (25.01.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/05774 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 275/03, 271/113, 413/12, 285/135, 417/12, 231/38, 307/66, 249/14, 285/08, 213/38, 417/04, 413/04, 413/10, 413/14, 403/12, 333/36, A61K 31/5377, 31/4178, 31/506, 31/4196, 31/4245, 31/427, 31/496, A61P 37/06, 29/00

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8510 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 2-8 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/04616

(72) 発明者; および

(22) 国際出願日: 2000 年 7 月 10 日 (10.07.2000)

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中塚正志

(25) 国際出願の言語: 日本語

(NAKATSUKA, Masashi) [JP/JP]; 〒618-0001 大阪府三島郡島本町山崎 3-2-4-807 Osaka (JP). 中谷庄吾

(26) 国際公開の言語: 日本語

(NAKATANI, Shogo) [JP/JP]; 〒662-0831 兵庫県西宮市丸橋町 4-15-520 Hyogo (JP). 岡田真一郎 (OKADA,

(30) 優先権データ:
特願平 11/201447 1999 年 7 月 15 日 (15.07.1999) JP
特願 2000/58217 2000 年 3 月 3 日 (03.03.2000) JP

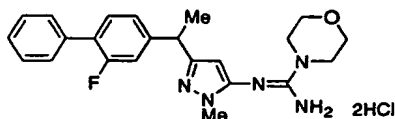
Shin-ichiro) [JP/JP]; 〒569-1118 大阪府高槻市奥天神町 2-17-18 Osaka (JP). 坪井克憲 (TSUBOI, Katsunori)

[JP/JP]; 〒662-0831 兵庫県西宮市丸橋町 4-15-317 Hyogo (JP). 西角文夫 (NISHIKAKU, Fumio) [JP/JP]; 〒664-0897 兵庫県伊丹市桜ヶ丘 5-1-21 Hyogo (JP).

[続葉有]

(54) Title: HETEROAROMATIC RING COMPOUNDS

(54) 発明の名称: 複素芳香環化合物

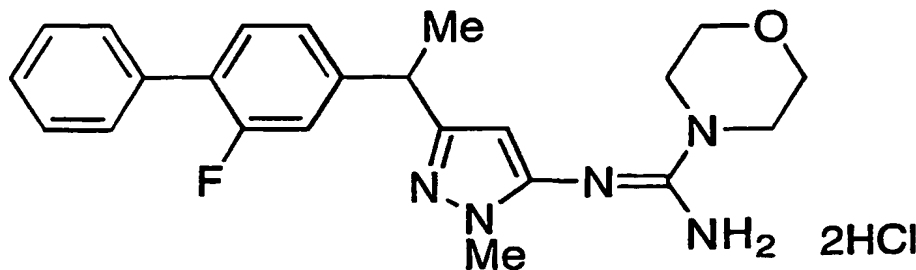


(I)

(57) Abstract: Heteroaromatic ring compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof, including the compound of formula (I) and exhibiting excellent physical properties and potent ameliorative effects against both immune disorders and chronic inflammation.

(57) 要約:

下式



で表される化合物に代表される、物性に優れ、かつ免疫異常と慢性炎症、いずれにも強い改善効果を示す複素芳香環化合物または薬学的に許容されるその塩。

(74) 代理人: 中村敏夫(NAKAMURA, Toshio); 〒554-0022
大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1-98 住友製薬株
式会社 知的財産部内 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

明細書

複素芳香環化合物

技術分野

- 5 本発明は物性に優れ、かつ自己免疫疾患、炎症性疾患等の治療剤等として有用な複素芳香環化合物に関する。

背景技術

- 従来、炎症性疾患の治療薬として酸性非ステロイド性抗炎症剤、あるいはステロイド剤等が用いられてきたが、副作用の面から使用が限定されている。また、
10 これらの治療方法是对症療法に属するものであり、疾患の根底に存在する原因を改善する作用は無い。強い炎症像を呈する慢性関節リウマチ等の自己免疫疾患の病因および病態の解明が進むに従い、免疫系の異常が炎症の発症および慢性化に深く関与していることが示唆されている。このような点から、金製剤やD-ペニシラミンのような免疫系に作用することで病態を改善する薬剤が原因療法として
15 注目されてきた。しかしながら、副作用ならびに効果の持続性が無いこと等から、必ずしも満足すべき状態にない。このような状況のもと、国際特許公開第98/47880号（WO 98/47880）において、優れた免疫異常改善作用と慢性炎症改善作用を有し、副作用が少ない、自己免疫疾患、炎症性疾患等の治療剤あるいは予防剤として有用なグアニジノ基が置換されたイソキサゾール誘導体が報告されている
20 が、さらに薬理活性および物性に優れた化合物が望まれていた。

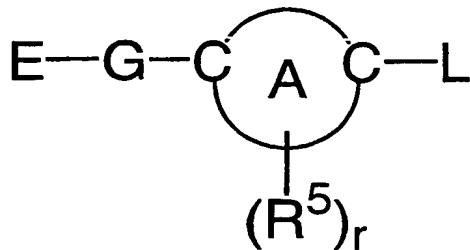
発明の開示

本発明は物性に優れ、かつ自己免疫疾患、炎症性疾患等の治療剤等として有用な化合物を提供することを目的とする。

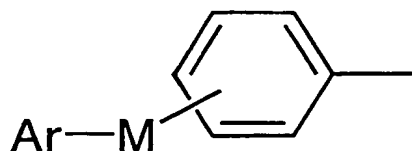
25

本発明は以下の発明に関する。

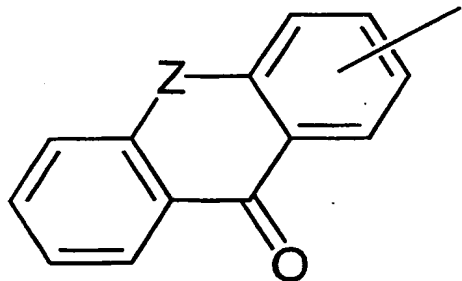
1. 式：



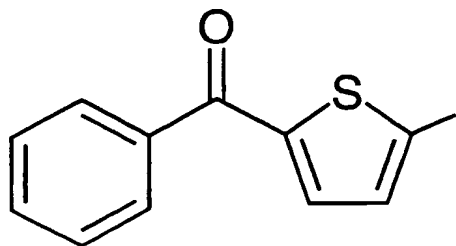
[式中、Eは式：



- 5 (式中、Arはベンゼン、フラン、チオフェン、ピリジンを表し、Mは単結合、
 -O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-CQ- (Qは炭素原子と共に1,
 3-ジオキサン環または1,3-ジオキソラン環を表す。)、-CH(OR¹¹)
 -、-C(OR¹¹)₂-、-C(=NOR¹¹)- (R¹¹は水素原子または低級アル
 10 基を表す。)、-C(=NR¹²)- (R¹²は水素原子または低級アルキ
 基を表す。)、-C(=NNR¹³R¹⁴)- (R¹³およびR¹⁴は独立して水素原子、
 低級アルキル基または置換されていてもよいアリール基を表す。)、-CO-ま
 たは-CS-を表す。)を表す。または、Eは、式：



- (式中、Zは単結合、-O-、-S-、-SO-または-SO₂-を表す。)を
 15 表す。または、Eは、式：



を表す。

当該 E は、ハロゲン原子、低級アルキル、ニトロ、ホルミル、アセチル、シア
ノ、 OR^{11} (R^{11} は前記と同義である。)、 $-\text{CO}_2\text{R}^{29}$ (R^{29} は低級アルキル基を
5 表す。) および $-\text{CONR}^{30}\text{R}^{31}$ (R^{30} および R^{31} は、独立して水素原子または低
級アルキル基を表す。) からなる群から任意に選ばれる 1 から 4 個の基で置換さ
れていてもよい。

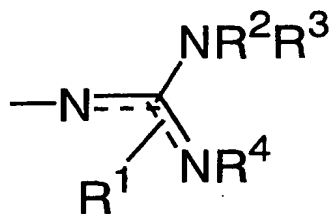
G は式: $-\text{C}(\text{R}^6\text{R}^7)-$ または $-\text{C}(=\text{CR}^6\text{R}^7)-$ を表し、A の炭素原子
に結合する。 R^6 および R^7 は、各々独立して、水素原子、低級アルキル基または
10 低級アルコキシ基を表す。また、 R^6 および R^7 が結合して、それらが結合する炭
素原子と共に、置換されていてもよい炭化水素環、1, 3-ジオキサン環または
1, 3-ジオキソラン環を形成してもよい。

A は、ピロール、フラン、チオフェン、イソチアゾール、1, 3, 4-オキサ
ジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、ピラ
15 ゾール、1, 2, 4-トリアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダ
ジンまたは 1, 3, 5-トリアジンを表す。

R^5 はAの炭素原子および/または窒素原子に結合する置換基を表す。r は 0
から 3 の整数を表す。ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イソチアゾ
ール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジンまたは 1, 3, 5-トリア
20 ジンの炭素原子上の置換基 R^5 はハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、
カルボキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキ
シアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスル

ファモイル基、 $-R^8$ 、 $-OR^8$ （式中、 R^8 は置換されていてもよいアルキル基、
 置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換
 されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基
 、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換
 5 されていてもよい複素環基またはアシル基を表す。）、 $-CO_2R^9$ （式中、 R^9
 は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換
 されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されて
 いてもよいアラルキル基または置換されていてもよい複素環基を表す。）、 $-$
 SR^{10} 、 $-SO-R^{10}$ 、 $-SO_2-R^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$ また
 10 は $-CS_2R^{10}$ （式中、 R^{10} は置換されていてもよいアルキル基、置換されてい
 てもよいアリール基または置換されていてもよいアラルキル基を表す。）を表す。
 ピロール、ピラゾール、1, 2, 4-トリアゾール、の窒素原子上の置換基 R^5
 はニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されてい
 てもよいスルファモイル基、NH基の保護基、 $-R^8$ 、 $-OR^8$ または $-CO_2R^9$ （
 15 式中、 R^8 および R^9 は前記と同義である。）を表す。

Lは、Aの炭素原子に結合する式：



（式中、2つの破線は、一方が実線と共に2重結合を意味し、他方が実線と共に
 単結合を意味する。 R^1 は破線が実線と共に単結合を表す結合を有する窒素原子
 20 に結合する。 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、各々独立して、水素原子、水酸基、ニ
 トロ基、シアノ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒド
 ロキシアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよい
 スルファモイル基、NH基の保護基、 $-R^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-SR^{10}$ 、

$-\text{SO}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{10}$ または $-\text{CS}_2\text{R}^{10}$ （式中、 R^8 、 R^9 および R^{10} は前記と同義である。）を表す。また、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、このうちの任意の2つが結合して、一つの窒素原子と共に、あるいは二つの窒素原子および一つの炭素原子と共に置換されていてもよい含窒素脂肪族複素環を形成してもよい。また、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、このうちの任意の3つが結合して、二つの窒素原子および一つの炭素原子と共に置換されていてもよい2環式含窒素脂肪族複素環を形成してもよい。

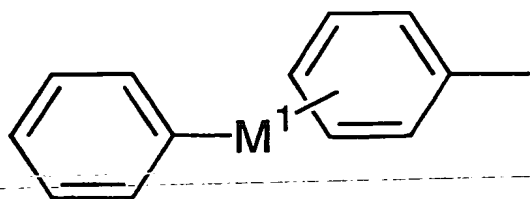
また、式： $-\text{NR}^2\text{R}^3$ は、式： $-\text{N}=\text{C}(\text{NR}^{43}\text{R}^{44})\text{NH}_2$ または $-\text{NHC}(\text{NR}^{43}\text{R}^{44})=\text{NH}$ で表される基を表してもよい。 R^{43} および R^{44} は、以下の（1）または（2）の通りである。

（1）独立して水素原子、アシル基、置換されていてもよいアルキル基またはNH基の保護基を表す。

（2）一緒になって窒素原子と共に、置換されていてもよい5から7員含窒素脂肪族複素環基を表す。）で表される基を表す。

15 で表される複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

2. Eが式：

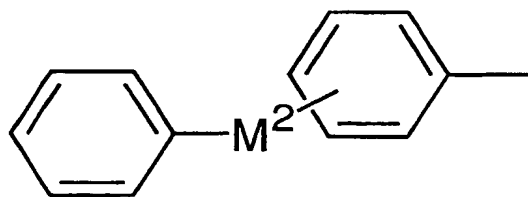


[式中、 M^1 は、単結合、 $-\text{CQ}-$ （ Q は前記と同義である。）、 $-\text{CH}(\text{OR}^{11})-$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{11})_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{11})-$ （ R^{11} は前記と同義である。）、 $-\text{C}(=\text{NR}^{12})-$ （ R^{12} は前記と同義である。）、 $-\text{C}(=\text{NNR}^{13}\text{R}^{14})-$ （ R^{13} および R^{14} は前記と同義である。）、 $-\text{CO}-$ または $-\text{CS}-$ を表す。

当該Eは、ハロゲン原子、低級アルキル、ニトロ、ホルミル、アセチル、シアノ

、 OR^{11} (R^{11} は前記と同義である。)、 $-\text{CO}_2\text{R}^{29}$ (R^{29} は前記と同義である。)
) および $-\text{CONR}^{30}\text{R}^{31}$ (R^{30} および R^{31} は、前記と同義である。) からなる群
 から任意に選ばれる 1 から 4 個の基で置換されていてもよい。] で表される 1.
 記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

5 3. Eが式：



[式中、 M^2 は単結合または $-\text{CO}-$ を表す。当該Eは、ハロゲン原子、低級アルキル、アセチル、シアノ、 OR^{11} (R^{11} は前記と同義である。) からなる群
 から任意に選ばれる 1 または 2 個の基で置換されていてもよい。] で表される

10 1. から 2. のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

4. Eがビフェニル-4-イル、2-フルオロビフェニル-4-イル、2'-フルオロビフェニル-4-イル、3-ベンゾイルフェニルまたは4-ベンゾイルフェニルである 1. から 3. のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学
 15 上許容される塩。

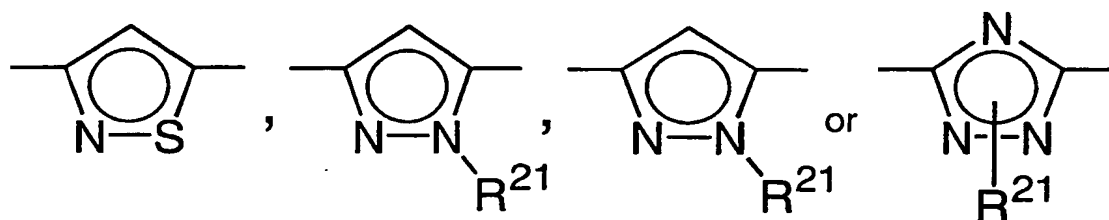
5. Gが式： $-\text{C}(\text{R}^{23}\text{R}^{24})-$ (式中、 R^{23} および R^{24} は、独立して水素原子、低級アルキル基、または低級アルコキシ基を表す。また、 R^{23} および R^{24} が結合して、それらが結合する炭素原子と共に、炭素数 3 から 6 の炭化水素環、1, 3-ジオキサン環または1, 3-ジオキソラン環を形成してもよい。) で表され
 20 る、1. から 4. のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

6. Gが式： $-\text{C}(\text{R}^{49}\text{R}^{50})-$ (式中、 R^{49} および R^{50} は、独立して水素原子またはメチル基を表すか、 R^{49} および R^{50} が結合して、炭素原子と共にシクロプ

ロパンを表す。)で表される1.から5.のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

7. Aがピロール、フラン、チオフェン、イソチアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、ピラゾール、1,2,4-トリアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジンまたは1,3,5-トリアジンである1.から6.のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

8. Aが式：

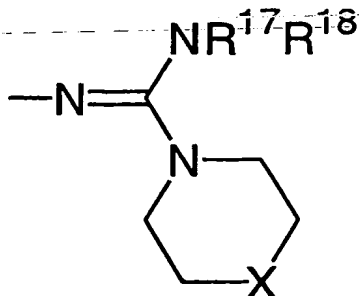


- 10 (式中、 R^{21} は窒素原子上の置換基で水素原子、低級アルキル基またはアセチルを表す。)

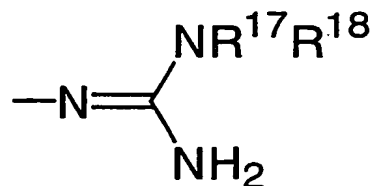
で表される、1.から7.のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

- [9] Lが下式[1]から[6]のいずれかで表される1.から8.のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

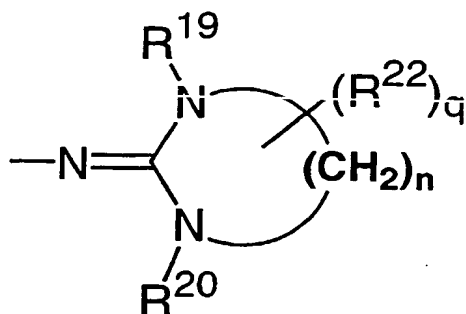
[1]



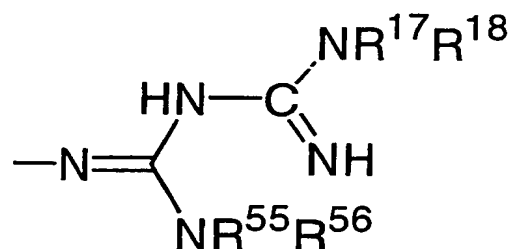
[2]



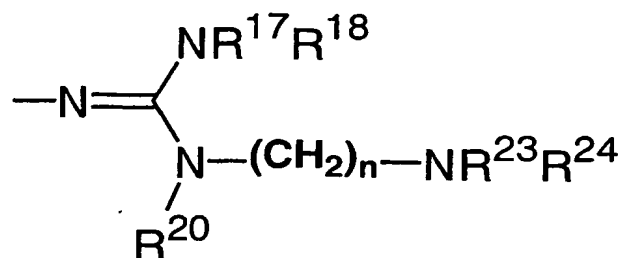
[3]



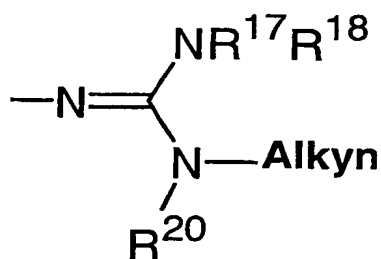
[4]



[5]



[6]



(式[1]および[2]において、Xは-CH₂-, -O-, -S-または-SO₂-を表す。R¹およびR¹⁸は、各々独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、シアノ基を表す。また、R¹⁷およびR¹⁸は、一緒になって窒素原子と共に置換されていてもよい5から7員含窒素脂肪族複素環を形成してもよい。

式[3]において、R¹⁹およびR²⁰は、各々独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル基を表す。R²²は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、または水酸基を表す。qは0から4の整数を表し、nは2から4の整数を表す。また、R²²はR¹⁹と一緒に2つの窒素原子および2つの炭素原子と共に置換されていてもよい8から11員2環式含窒素脂肪族複素環を形成してもよい。

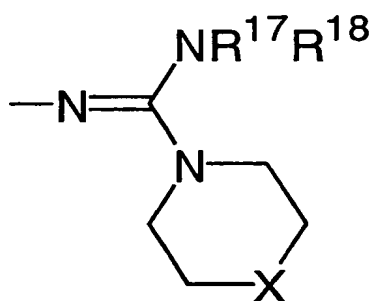
式[4]において、R¹⁷およびR¹⁸は、前記と同義、R⁵⁵およびR⁵⁶は各々独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル基を表す。また、R⁵⁵およびR⁵⁶は、一緒になって窒素原子と共に置換されていてもよい5から7員含窒素脂肪族複素環を形成してもよい。

式[5]において、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{20} および n は、前記と同義、 R^{23} および R^{24} は、各々独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、アシル基、置換されていてもよいカルバモイル基または $-SO_2-R^{10}$ (R^{10} は前記と同義)を表す。また、 R^{23} および R^{24} は、一緒になって窒素原子と共に置換されていてもよい5 員5 から7 員含窒素脂肪族複素環を形成してもよい。

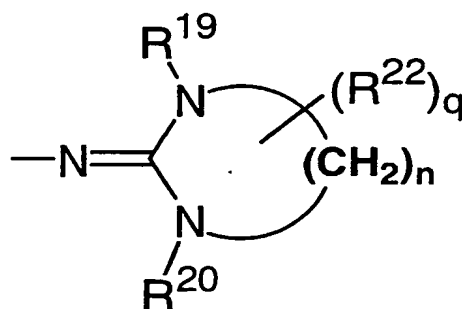
式[6]において、 R^{17} 、 R^{18} および R^{20} は、前記と同義である。Alkynは、アルキニル基を表す。)

10. L が下式[1]または[3]で表される1. から 9. のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

[1]



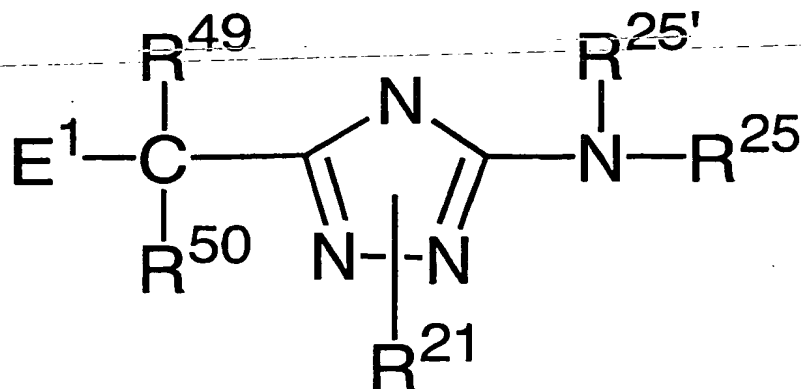
[3]



10

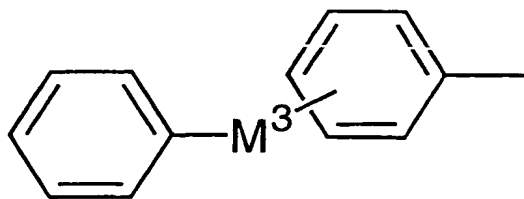
(式[1]および[3]において、 X 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{22} 、 q および n の意味は前記と同じである。)

11. 下式で表される複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。



15

[式中、 E^1 は式：



(式中、 M^3 は、単結合、 $-CQ-$ (Q は前記と同義である。) または $-CO-$ を表す。当該 E^1 は、1から2個のハロゲン原子または低級アルキル基で置換
5 されている。)を表す。 R^{21} 、 R^{49} および R^{50} は、前記と同義、 R^{25} 、 $R^{25'}$ は各々独立して水素原子または低級アルキル基を表す。]

で表される複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

12. 1. から 11. のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

10 13. 自己免疫疾患または炎症性疾患の治療剤あるいは予防剤である12. 記載の医薬。

14. 抗リウマチ剤または抗炎症剤である12. 記載の医薬。

15 本明細書において用いられた置換基の名称は、当業者にとって容易に理解できるものであるが、以下により詳細に例示する。

アリール基としては、例えば炭素数6～14のアリール基が挙げられ、具体的には、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アズレニル、フェナントリアントリル等が挙げられる。

20 複素環基としては、例えば1～6個の窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子を含有する1～3環の5～14員芳香族複素環基または脂肪族複素環基が挙げられる。

芳香族複素環基としては、具体的にはフリル、チエニル、ベンゾチエニル、イ

ソベンゾフラニル、ピロリル、ベンゾフリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、カルバゾリル等が挙げられる。

脂肪族複素環基としては、具体的にはテトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾリル、ペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、1-オキソチオモルホリニル、1, 1-ジオキソチオモルホリニル、ピペラジニル、チアゾリジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジニル、3, 6-ジヒドロ-2H-1, 3, 5-オキサジアジニル、4, 5-ジヒドロ-1, 1-ジオキソ-1, 2, 4-チアジアゾリル、5, 6-ジヒドロ-4H-1, 1-ジオキソ-1, 2, 4-チアジアジニル、2, 3-ジヒドロ-1, 1, 3-トリオキソ-4H-1, 2, 4, 6-チアトリアジニル、アゼパニル、クロメニル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-1, 2, 4-オキサジアジニル等挙げられる。

置換アリール基および置換複素環基における置換基としては、例えば下記の a) から g) の各群に含まれる任意の基が挙げられ、これらが任意に 1 または複数個置換してよい。

a) : ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アジド基、メルカプト基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシルアミノ基、置換されていてもよい低級アルコキシアミノ基、水酸基、オキソ基、アシル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいカルバモイルオキシ基、置換されていてもよいスルファモイル基

b) : $-R^{15}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-CO_2R^{15}$ 、 $-SO_3R^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-OCH_2R^{15}$

、 $-SCH_2R^{15}$ 、 $-C(=NOH)R^{15}$

[式中、 R^{15} は、フェニル基または単環の複素環基を表す。フェニル基または単環の複素環基は、例えばハロゲン原子、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、シアノ基、ニトロ基、アジド基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基および低級アルキルスルホニル基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されていてもよい。]

10 c) : アルキル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルコキシ(チオカルボニル)基、アルキルチオ基、(アルキルチオ)チオカルボニル基、(アルキルチオ)カルボニル基、アルキルカルボニル基、アルキルチオイル基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルチオイルオキシ基、アルキルスルホニルオキシ基

15 [この群の各基は、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキソ基、チオキソ基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、アシル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいカルバモイルオキシ基、置換されていてもよいスルファモイル基、 $-R^{15}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-OCH_2R^{15}$ 、 $-SCH_2R^{15}$ (式中、 R^{15} は前記と同義である。)、低級シクロアルキル基(低級シクロアルキル基は、例えばハロゲン原子、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基および低級ハロアルコキシ基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されていてもよい。)、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基および低級アルキルチオ基(低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基および低級アルキルチオ基は、例えばハロゲン原子、低級シクロアルキル基、単環の複素環基、フェニル基、シアノ基、ニトロ基、水酸

20

25

基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基および低級アルキルスルホニル基等の群から任意に選ばれる 1 または複数の基で置換されていてもよい。) 等の群から任意に選ばれる 1 または複数の基で置換されていてもよい。]

d) : アルケニル基

[アルケニル基は、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキシ基、チオキシ基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、アシル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、 $-R^{15}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-OCH_2R^{15}$ および $-SCH_2R^{15}$ (式中、 R^{15} は前記と同義である。) 等の群から任意に選ばれる 1 または複数の基で置換されていてもよい。]

e) : アルキニル基

[アルキニル基は、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキシ基、チオキシ基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、アシル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、 $-R^{15}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-OCH_2R^{15}$ および $-SCH_2R^{15}$ (式中、 R^{15} は前記と同義である。) 等の群から任意に選ばれる 1 または複数の基で置換されていてもよい。]

f) : アルケニルオキシ基、アルケニルオキシカルボニル基、アルケニルカルボニル基、アルケニルカルボニルオキシ基、アルキニルオキシ基、アルキニルオ

キシカルボニル基

- [この群の各基は、例えばハロゲン原子、オキソ基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、アシル基、アシルオキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基およびフェニル基等の群から任意に選ばれる 1 または複数の基で置換されていてもよい。]

- g) : 低級シクロアルキル基、低級シクロアルキルオキシ基、低級シクロアルキルカルボニル基、低級シクロアルキルカルボニルオキシ基、低級シクロアルキルオキシカルボニル基、低級シクロアルケニル基、低級シクロアルケニルオキシ基、低級シクロアルケニルカルボニル基、低級シクロアルケニルカルボニルオキシ基、低級シクロアルケニルオキシカルボニル基

- [この群の各基は、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキソ基、チオキソ基、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、アシル基、アシルオキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基および低級アルコキシカルボニル基等の群から任意に選ばれる 1 または複数の基で置換されていてもよい。]

- 20 置換アリール基および置換複素環基の置換基としては、具体的にはメチル、2-メチル-1-プロピル、ヘキシル、2-メチル-2-プロピル、2-プロピル、フェニル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、メトキシメチル、ヘキシルオキシメチル、シクロプロピルメトキシメチル、アセトキシメチル、N, N-ジメチルカルバモイルオキシメチル、メタンスルホンルオキシメチル、N, N-ジメチルスルファモ

イルオキシメチル、2-(1-ピロリジニル)エトキシメチル、2-メトキシエチル、カルボキシメチル、メトキシカルボニルメチル、カルバモイルメチル、アミジノメチル、メチルチオメチル、シアノメチル、アミノメチル、アミノエチル、N,N-ジメチルアミノエチル、メタンスルホニルアミノエチル、スルファモ
5 イルエチル、モルホリノエチル、N-メタンスルホニルアミノエチル、N-アセチルアミノメチル、エテニル、2-プロペニル、エチニル、2-プロピニル、2-メトキシカルボニルエテニル、フルオロ、クロロ、プロモ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、N,N-ジメチルアミノ、メルカプト、スルホ、カルボキシ、アミジノ、メトキシ、シクロプロピルメトキシ、2-(1-ピロリジニル)
10 エトキシ、メトキシカルボニルメトキシ、2-アセトキシエトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、2-メトキシエトキシ、4,4,5,5,5-ペンタフルオロペン
トキシ、2-メタンスルフィニルエトキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、4-メトキシベンジルオキシ、メトキシカルボニルオキシ、1-ピロリジニル、3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル、アセチルアミノ、N-アセチル-N-メチル
15 アミノ、N-メタンスルホニルアミノ、N-メタンスルホニル-N-メチルアミノ、メトキシカルボニル、2-メチル-2-プロピルオキシカルボニル、2,2,2-トリフルオロエトキシカルボニル、カルバモイル、N,N-ジメチルカル
バモイル、2-チアゾリジニル、2-オキサゾリジニル、5-テトラゾリル、メ
タンスルフィニル、スルファモイル、N,N-ジメチルスルファモイル、アセチ
20 ル、ベンゾイル、~~ピバロイル~~、トリフルオロアセチル、ホルミル、エチレンジオ
キシメチル、イミノ、メトキシイミノ等が挙げられる。

アルキル基としては、例えば直鎖または分枝した炭素数1~10のアルキル基
が挙げられ、具体的には、メチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチ
25 ル、1-メチルプロピル、2-メチル-1-プロピル、1,1-ジメチルエチル
、ペンチル、1,1-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、1-メチ

ルブチル、3-メチルブチル、ヘキシル、2-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、ヘプチル、1-エチルペンチル、5-メチルヘキシル、オクチル、1, 5-ジメチルヘキシル、2-エチルヘキシル、ノニル、デシル等が挙げられる。

- 5 低級アルキル基としては、炭素数1～6のアルキル基が挙げられる。

置換アルキル基または置換低級アルキル基における置換基としては、例えば下記のa) からd) の各群に含まれる任意の基が挙げられ、これらが任意に1または複数個置換してよい。

- 10 a) : ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキシソ基、チオキシソ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシルアミノ基、置換されていてもよい低級アルコキシアミノ基、水酸基、アシル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいカルバモイルオキシ基、置換されていてもよいスルファモイル基
- 15 b) : 低級シクロアルキル基、低級シクロアルキルオキシ基、低級シクロアルキルカルボニル基、低級シクロアルキルカルボニルオキシ基、低級シクロアルキルオキシカルボニル基、低級シクロアルケニル基、低級シクロアルケニルオキシ基、低級シクロアルケニルカルボニル基、低級シクロアルケニルカルボニルオキシ基、低級シクロアルケニルオキシカルボニル基
- 20 [この群の各基は、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキシソ基、チオキシソ基、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、アシル基、アシルオキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基および低級アルコキシカルボニル基等の群から任意に選ばれる1
- 25 または複数の基で置換されていてもよい。]

c) : アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルコキシ（チオカルボニル）基、アルキルチオ基、（アルキルチオ）チオカルボニル基、（アルキルチオ）カルボニル基、アルキルカルボニル基、アルキルチオイル基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルチオイルオキシ基、アルキルスルホニルオキシ基

〔この群の各基は、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキソ基、チオキソ基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、アシル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいカルバモイルオキシ基、置換されていてもよいスルファモイル基、
10 $-R^{15}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-OCH_2R^{15}$ 、 $-SCH_2R^{15}$ （式中、 R^{15} は前記と同義である。）〕

低級シクロアルキル基（低級シクロアルキル基は、例えばハロゲン原子、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基および低級ハロアルコキシ基等の群から任意に選ばれる 1 または
15 複数の基で置換されていてもよい。）低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基および低級アルキルチオ基（低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基および低級アルキルチオ基は、例えばハロゲン原子、低級シクロアルキル基、単環の複素環基、フェニル基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基および低級アルキルスルホニル基等の群から任意に選ばれる 1 または複数の基で置換されていてもよい。）等の群から任意に選ばれる 1 または複数の基で置換されていてもよい。〕

d) : $-R^{15}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-OCH_2R^{15}$ 、 $-SCH_2R^{15}$ （式中、 R^{15}

⁵は前記と同義である。)

置換アルキル基としては、具体的にはトリフルオロメチル、2-ニトロエチル、2-シアノプロピル、4-メルカプトブチル、3-オキソブチル、2-モルホ
5 リノエチル、2-ピペリジノエチル、2-ヒドロキシエチル、3-メトキシプロ
ピル、エトキシカルボニルメチル、シクロプロピルメチル、シクロヘキシルメチ
ル、6-シクロヘキシルヘキシル、3-シクロヘキセニルブチル、2-フェニル
ブチル、ベンジル、2-ナフチルメチル、フェネチル、2-ピリジルメチル、3
-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-キノリルメチル、3-キノリルメ
10 チル、3-チエニルプロピル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、アミノメ
チル、アミノエチル、N, N-ジメチルアミノエチル、カルボキシメチル、エト
キシカルボニルメチル、スルファモイルエチル、カルバモイルメチル等が挙げら
れる。

なお、低級ハロアルキル基とは、1～5個のハロゲン原子が置換した低級アル
15 キル基をいう。

アルコキシ基とは、アルキル基が結合したオキシ基をいう。具体的には、メト
キシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、1, 1-ジメチルエ
トキシ、ペントキシ、ヘキソキシ等が挙げられる。置換アルコキシ基の置換基は
20 、置換アルキル基の置換基と同じものが挙げられる。置換アルコキシ基としては
、具体的には、シクロプロピルメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-ピロリジ
ノエトキシ、ベンジルオキシ、2-ピリジルメトキシ等が挙げられる。

低級アルコキシ基としては、炭素数1～6のアルコキシ基が挙げられる。
なお、ハロアルコキシ基とは、1～5個のハロゲン原子で置換されたアルコキシ
25 基をいう。

アルコキシカルボニル基とは、アルコキシ基が結合したカルボニル基をいう。

具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、2-プロポキシカルボニル等が挙げられる。置換アルコキシカルボニル基における置換基としては、置換アルキル基における置換基と同じものが挙げられる。

- 5 アルケニル基としては、1～3個の2重結合を有する炭素数2～10の直鎖または分岐鎖のアルケニル基が挙げられる。具体的には、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチルエテニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、
10 1-ヘプテニル、2-ヘプテニル、1-オクテニル、2-オクテニル、1, 3-オクタジエニル、2-ノネニル、1, 3-ノナジエニル、2-デセニル等が挙げられる。好ましいアルケニル基としては、例えばエテニル、1-プロペニル、1-ブテニル基が挙げられる。低級アルケニル基としては、炭素数2～6のアルケニル基が挙げられる。
- 15 置換アルケニル基の置換基としては、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキシ基、チオキシ基、置換されてよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、アシル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、置換されてよいカルバモイル基、 $-R^{15}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-OCH_2R^{15}$ 、 $-SCH_2R^{15}$ （式
20 中、 R^{15} は前記と同義である。）等が挙げられる。

また、アルケニルオキシ基とは、アルケニル基が結合したオキシ基をいう。

- アルキニル基としては、1～3個の3重結合を有する炭素数2～10の直鎖または分岐鎖のアルキニル基が挙げられる。具体的にはエチニル、1-プロピニル、
25 2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、4-ペンチニル、1-オクチニル、6-メチル-1-ヘプ

チニル、2-デシニル等が挙げられる。好ましいアルキニル基としては、例えば1-プロピニル、1-ブチニル基等が挙げられる。低級アルキニル基としては、炭素数2～6のアルキニル基が挙げられる。

- 置換アルキニル基の置換基としては、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキソ基、チオキソ基、置換されてよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、アシル基、アシルオキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、置換されてよいカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、 $-R^{15}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-OCH_2R^{15}$ 、 $-SCH_2R^{15}$ （式中、 R^{15} は前記と同義である。）等が挙げられる。
- 10 また、アルキニルオキシ基とは、アルキニル基が結合したオキシ基をいう。

- シクロアルキル基としては、例えば炭素数3～10のシクロアルキル基が挙げられ、具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。低級シクロアルキル基としては、炭素数3～6のシクロアルキル基が挙げられる。また、シクロアルキルオキシ基とは、シクロアルキル基が結合したオキシ基をいう。
- 15

- シクロアルケニル基としては、例えば炭素数3～10のものが挙げられ、具体的にはシクロヘキセニル等が挙げられる。低級シクロアルケニル基としては、炭素数3～6のシクロアルケニル基が挙げられる。また、シクロアルケニルオキシ基とは、シクロアルケニル基が結合したオキシ基をいう。
- 20

- 置換シクロアルキル基および置換シクロアルケニル基の置換基としては、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキソ基、チオキソ基、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、置換されていてよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、アシル基、アシルオキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、置換されていてよいカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基等が挙げられる。
- 25

アラルキル基としては、前記アリール基が置換した低級アルキル基が例示される。なお、低級アルキル基としては炭素数1～6の直鎖状または分岐状アルキル基が例示され、その具体例として、メチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、
5 プチル、1-メチルプロピル、2-メチル-1-プロピル、1, 1-ジメチルエチル、ペンチル、1, 1-ジメチルプロピル、2, 2-ジメチルプロピル、1-メチルブチル、3-メチルブチル、ヘキシル、2-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチルを挙げることができる。置換アラルキル基における置換基としては、置換アリール基における置換基と同じものが挙げられる。

- 10 アシル基は、 $-CO-R^{16}$ 、 $-CS-R^{16}$ で表される。 R^{16} は、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基または置換されていてもよい複素環基を表す。アシル基としては、具体的にはホルミル、アセチル、アミノアセチル、(1-モルホリノ)
15 アセチル、プロパノイル、2-プロパノイル、ピバロイル、バレリル、トリフルオロアセチル、ベンゾイル、ナフトイル、ニコチノイル、天然型および非天然型アミノ酸残基等が挙げられる。また、アシルオキシ基とは、アシル基が結合したオキシ基をいう。

- 置換カルバモイル基における置換基としては、例えばアリール基もしくは複素
20 環基で置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、アラルキル基および複素環基等が挙げられ、同一または異なった複数のものが独立して置換してもよい。置換カルバモイル基としては、具体的にはエチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、フェニルカルバモイル、2-ピリジルカルバモイル、ベンジルカルバモイル、(3-ピリジルメチル)カルバモイル等が挙げられ
25 る。

置換スルファモイル基における置換基としては、例えばアルキル基、アリール

基、アラルキル基、複素環基等が挙げられ、同一または異なった複数のものが独立して置換してもよい。置換スルファモイル基としては、具体的にはエチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、フェニルスルファモイル、2-ピリジルスルファモイル等が挙げられる。

5

置換アミノ基における置換基としては、例えばアシル基、アルキル基、スルホニル基、アミジノ基等が挙げられ、同一または異なった複数のものが独立して置換してもよい。具体的な置換アミノ基としては、アセトアミド、プロピオンアミド、ブチルアミド、2-ブチルアミド、メチルアミノ、2-メチル-1-プロピルアミノ、2-ヒドロキシエチルアミノ、2-アミノエチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルカーバメート、ウレイド、メタンスルホニルアミノ、グアニジノ等が挙げられる。

置換ヒドロキシルアミノ基における置換基は、窒素原子、酸素原子のいずれの原子に置換してもよく、その置換基としては、置換アミノ基における置換基と同じものが挙げられる。

15

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

アルキレン基としては、例えば炭素数1~10の直鎖または分枝したアルキレン基が挙げられる。具体的には、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、ノナメチレン、デカメチレン、メチルメチレン、エチルメチレン、ジメチルメチレン、1,1-ジメチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、1,1-ジメチルトリメチレン、1,2-ジメチルトリメチレン、1,3-ジメチルトリメチレン、2,2-ジメチルトリメチレン、1-エチルトリメチレン、2-エチルトリメチレン、1,1-ジエチ

20

25

ルトリメチレン、1, 2-ジエチルトリメチレン、1, 3-ジエチルトリメチレン、2, 2-ジエチルトリメチレン等が挙げられる。

低級アルキレン基としては、例えば炭素数1~6の直鎖または分枝したアルキレン基が挙げられる。

5

NH基の保護基としては、通常用いられる各種の保護基 (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed.," John Wiley & Sons, Inc. pp.315-405 (1991)) が可能である。例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等のカルバメート型の保護基、アセチル、ベンゾイル等のアミド型の保護基、ベンジル、ニトロ、p-トルエンシルホニル、ベンゼンシルホニル、メタンスルホニル等が挙げられる。

R¹、R²、R³およびR⁴のうちの任意の2つが結合して窒素原子と共に形成される置換されていてもよい含窒素脂肪族複素環としては、例えば1から6個の窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子を含有する(窒素原子を少なくとも1つ含む) 5から12員含窒素環の単環もしくは2環の飽和複素環または不飽和複素環が挙げられる。具体的には、ピロリジン、イミダゾリジン、チアゾリジン、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール、ピペリジン、ピペリジン-4-オン、
20 ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-1-オキシド、チオモルホリン-1, 1-ジオキシド、1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリミジン-4-オン、3, 6-ジヒドロ-2H-1, 3, 5-オキサジアジン、4, 5-ジヒドロ-1, 1-ジオキソ-1, 2, 4-チアジアゾール、5, 6-ジヒドロ-4H-1, 1-ジオキソ-1, 2, 4-チアジアジン、2, 3-ジヒドロ-1, 1, 3-トリオキソ-4
25 H-1, 2, 4, 6-チアトリアジン、アゼパン、4, 5, 6, 7-テトラヒド

ロー 1 H-ジアゼピン等が挙げられる。

R¹、R²、R³およびR⁴のうちの任意の3つが結合して二つの窒素原子および一つの炭素原子と共に形成される置換されていてもよい2環式含窒素脂肪族複素環としては、例えば2から6個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子を含有する（窒素原子を少なくとも2つ含む）7から12員含窒素環の2環の飽和複素環または不飽和複素環が挙げられる。具体的には、ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール、オクタヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン、オクタヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]アゼピン、オクタヒドロピロロ[1,2-c]ピリミジン、オクタヒドロ-1H-ピリド[1,2-c]ピリミジン、デカヒドロピリミド[1,6-a]アゼピン、オクタヒドロ-1H-ピロロ[1,2-c][1,3]ジアゼピン、デカヒドロピリド[1,2-c][1,3]ジアゼピン、5,6,7,7a-テトラヒドロ-1H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール、1,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン、5,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]アゼピン、3,4,4a,5,6,7-ヘキサヒドロピロロ[1,2-c]ピリミジン、4,4a,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-3H-ピリド[1,2-c]ピリミジン、3,4,4a,5,6,7,8,9-オクタヒドロピリミド[1,6-a]アゼピン、4,5,5a,6,7,8-ヘキサヒドロ-3H-ピロロ[1,2-c][1,3]ジアゼピン、3,4,5,5a,6,7,8,9-オクタヒドロピリド[1,2-c][1,3]ジアゼピン等が挙げられる。

置換含窒素脂肪族複素環および2環式含窒素脂肪族複素環における置換基としては、置換複素環基における置換基と同じものが挙げられる。

20

5から7員含窒素脂肪族複素環としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、チアゾリジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-1-オキシド、チオモルホリン-1,1-ジオキシド、1,2,4-チアジアゾリジン-1,1-ジオキサイド等が挙げられる。

25 置換5から7員環含窒素脂肪族複素環における置換基としては、置換複素環基における置換基と同じものが挙げられる。

8 から 1 1 員 2 環式含窒素脂肪族複素環としては、ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール、オクタヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン、オクタヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]アゼピン、オクタヒドロピロロ[1,2-c]ピリミジン、オクタヒドロ-1H-ピリド[1,2-c]ピリミジン、デカヒドロピリミド[1,6-a]アゼピン、オクタ
5 ヒドロ-1H-ピロロ[1,2-c][1,3]ジアゼピン、デカヒドロピリド[1,2-c][1,3] ジアゼピン、5,6,7,7a-テトラヒドロ-1H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール、1,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン、5,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]アゼピン、3,4,4a,5,6,7-ヘキサヒドロピロロ[1,2-c]ピリミジン、4,4a,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-3H-ピリド[1,2-c]ピリミジン、3,4,4a,5,6,7,8,9
10 -オクタヒドロピリミド[1,6-a]アゼピン、4,5,5a,6,7,8-ヘキサヒドロ-3H-ピロロ[1,2-c][1,3] ジアゼピン、3,4,5,5a,6,7,8,9-オクタヒドロピリド[1,2-c][1,3] ジアゼピン等が挙げられる。

置換 8 から 1 1 員含窒素脂肪族複素環における置換基としては、置換複素環基における置換基と同じものが挙げられる。

15

R⁶およびR⁷が結合して炭素原子と共に形成される置換されていてもよい炭化水素環としては、例えば置換されていてもよい炭素数 3～8 のシクロアルカン環または置換されていてもよい炭素数 3～8 のシクロアルケン環等が挙げられる。
かかるシクロアルカン環またはシクロアルケン環としては、具体的には、シクロ
20 プロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン等が挙げられる。置換炭化水素環における置換基としては、置換シクロアルキル基における置換基と同じものが挙げられる。

25 本発明は、請求項記載の複素芳香環化合物のあらゆる立体異性体、光学活性体および互変異性体等を包含している。また、本発明は、請求項記載の複素芳香環化

合物またはその薬学上許容される塩に関する水和物等の溶媒和物およびあらゆる態様の結晶形のものも包含している。

本発明の複素芳香環化合物の薬学上許容される塩としては、酸付加塩および塩基付加塩が挙げられる。酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩等の無機塩基塩、トリエチルアンモニウム塩、トリエタノールアンモニウム塩、ピリジニウム塩、ジイソプロピルアンモニウム塩等の有機塩基塩等が挙げられる。

本発明の複素芳香環化合物において、1つ以上の不斉点がある場合は、通常の方法に従って、その不斉点を有する原料を用いるか、または途中の反応段階で導入することで、製造することができる。例えば、光学異性体の場合、光学活性な原料を用いるか、製造工程の適当な段階で光学分割等を行うことで得ることができる。

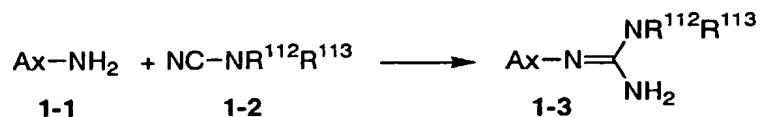
本発明の複素芳香環化合物またはその医薬上許容される塩は、これを医薬として用いるにあたり、経口的または非経口的（例えば、静脈内、皮下、もしくは筋肉内注射、局所的、経直腸的、経皮的、または経鼻的）に投与することができる。経口投与のための形体としては、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、シロップ剤または懸濁剤などが挙げられ、非経口投与のための形体としては、例えば、注射用水性剤もしくは油性剤、軟膏剤、クリーム剤、ローシ

ヨン剤、エアロゾル剤、坐剤、貼付剤などが挙げられる。これらの製剤は、従来公知の技術を用いて調製され、許容される通常の担体、賦形剤、結合剤、安定剤等を含むことができる。また、注射剤形で用いる場合には許容される緩衝剤、溶解補助剤、等張剤等を添加することもできる。

- 5 本発明の複素芳香環化合物またはその医薬上許容される塩の投与量、投与回数は、症状、年齢、体重、投与形態によって異なるが、通常は成人に対して本発明化合物の有効成分量として、1日あたり約1から2000mg、好ましくは10から500mgを1回または数回に分けて投与することができる。

- 10 本発明化合物は、例えば、以下の方法によって製造することができる。

[1]



- [式中、 R^{112} 、および R^{113} は各々独立して、水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシルアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、NH基の保護基、 $-\text{R}^8$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{SO}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{CO})\text{SR}^{10}$ 、 $-(\text{CS})\text{OR}^{10}$ または $-\text{CS}_2\text{R}^{10}$ (式中、 R^8 、 R^9 および R^{10} は前記と同義である。)を表す。また、 R^{112} および R^{113} は、一緒になって、窒素原子と共に、置換されていてもよい含窒素脂肪族複素環を形成してもよい。また、式： $-\text{NR}^{112}\text{R}^{113}$ は、式： $-\text{N}=\text{C}(\text{NR}^{43}\text{R}^{44})\text{NH}_2$ または $-\text{NHC}(\text{NR}^{43}\text{R}^{44})=\text{NH}$ (式中、 R^{43} および R^{44} は前記と同義である。)で表される基を表してもよい。 Ax は $\text{E}-\text{G}-\text{A}(\text{R}^5)_r$ を表し、 A 、 E 、 G 、 R^5 および r は前記と同義である。]
- 15
- 20

- 式1-1で表される化合物と、シアノアミド誘導体(式1-2)とを、塩基または酸の存在下、不活性溶媒中または無溶媒で、反応温度15~130℃で反応させることに
- 25

より、式1-3で表される本発明化合物を製造することができる。シアノアミド誘導体の使用量としては、例えば式1-1の化合物に対して1~20当量の範囲が挙げられ、好ましくは1.0~1.2当量が挙げられる。

塩基としては、例えば水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド、ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルマグネシウムクロリド、sec-ブチルマグネシウムクロリド、tert-ブチルマグネシウムクロリド、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、マグネシウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、マグネシウムエトキシド、リチウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド等が挙げられ、好ましくは水素化リチウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド等が挙げられる。アルコールシドを塩基として用いる場合は、反応系内でtert-ブタノール等のアルコールに
5 適当な塩基を作用させて調製することができる。この場合、作用させる塩基としては、水素化リチウム、水素化ナトリウム、リチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド等が好ましい。リチウムアミド、ナトリウムアミド等のアミドを使用する際、反応温度としては50~80℃の範囲が好ましく、窒素ガス、アルゴンガス等の不活性ガスを反応液に導入しながら反応することが好ましい。
10

酸としては、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、ルイス酸等が挙げられ、好ましくは塩酸、硫酸、リン酸、塩化アルミニウム、三塩化チタン、四塩化チタン、二塩化スズ、三フッ化ホウ素エーテル錯体等が挙げられる。塩基または酸の使用量としては、例えば式1-1の化合物に対して1~3当量の範囲が挙げられ、好ましくは1~2当量が挙げられる。
20

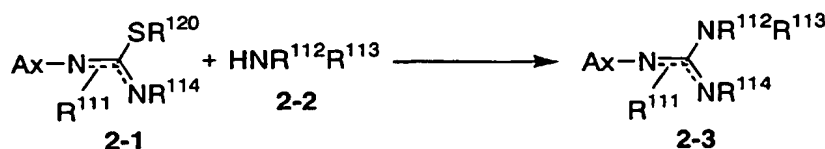
好ましい溶媒としては、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリル、tert-ブタノール、塩化メ
25

チレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン等が挙げられる。

式1-3の化合物において、 R^{112} または R^{113} がNH基の保護基である場合には、所望により脱保護を行うこともできる。この脱保護は一般的な方法(例えば、T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York(1991), p.315-362)に従って行うことができる。NH基の保護基としては、通常用いられる各種の保護基が可能であるが、好適には例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等のカルバメート型の保護基、N-アセチル、N-ベンゾイル等のアミド型の保護基、ベンジル、ニトロ、p-トルエンスルホニル、メタンスルホニル等が挙げられる。

また、式1-3で表される化合物中のNH基に対し、所望により、一般的なアミノ基の修飾法(例えば、R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, Inc., p.397-398, 401-402(1989)、またはT.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Ed., John Wiley and Sons, inc., p.315-362(1991))に従い、置換基または保護基を導入することもできる。

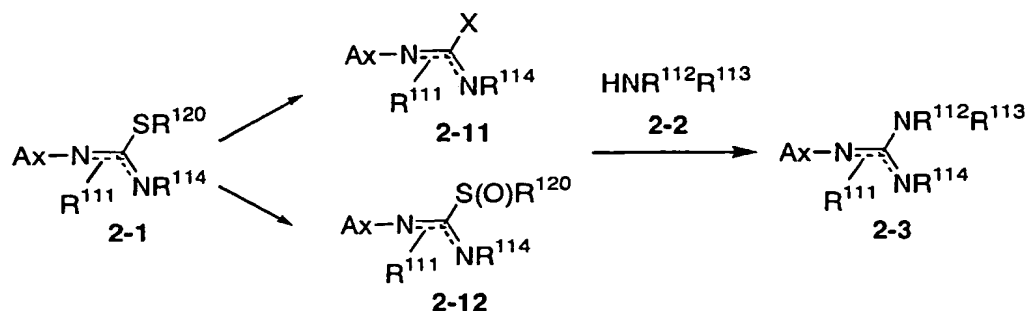
20 [2]



[式中、 R^{120} は低級アルキル基またはアラルキル基を表し、 R^{111} および R^{114} は各々独立して、水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシルアミノ基、置換されていてもよいカル

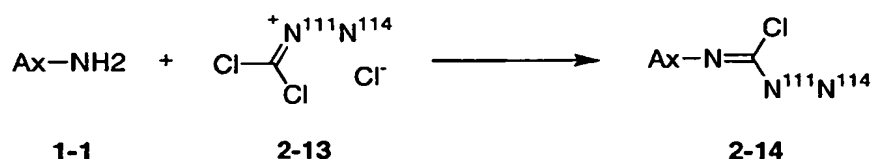
バモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、NH基の保護基、 $-R^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO-R^{10}$ 、 $-SO_2-R^{10}$ 、 $-(CO)SR^{10}$ 、 $-(CS)OR^{10}$ または $-CS_2R^{10}$ (式中、 R^8 、 R^9 および R^{10} は前記と同義である。)を表す。また、 R^{11} および R^{14} は、一緒になって、窒素原子と共に、置換されていてもよい含窒素脂肪族複素環を形成してもよい。 Ax 、 R^{12} 、 R^{13} および2つの破線は前記と同義である。]

式2-1で表される化合物とアミン誘導体(式2-2)を、必要ならば反応補助剤の存在下、必要ならば不活性溶媒中において、反応温度0~140°C、反応時間は1時間から3日間反応させることにより、式2-3で表される本発明化合物を製造することができる。反応補助剤としては例えば、硝酸銀、炭酸銀、塩化水銀、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム、酢酸ナトリウム、酢酸、シュウ酸、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン、トリエチルアミン、ピリジン、またはこれらの混合物等が挙げられ、反応補助剤が液体の場合は溶媒を兼ねることもできる。好適には、トリエチルアミン、トリエチルアミン-硝酸銀、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム、または、反応補助剤無し、が挙げられる。溶媒としては、例えば、水、アセトニトリル；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等の塩素化炭化水素類、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、アセトニトリル、アセトニトリル-テトラヒドロフラン混合系、アルコール類が挙げられる。



[式中、Xは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を表し、Ax、 R^{111} 、 R^{112} 、 R^{113} 、 R^{114} 、 R^{120} および2つの破線は前記と同義である。]

式2-3で表される化合物は、式2-11または式2-12で示される化合物とアミン誘導体 (2-2) から、上記記載の方法により製造することもできる。式2-11の化合物は、公知の方法により式2-1で表される化合物から変換できる。例えば、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等の塩素系炭化水素類の溶媒中、塩素、塩化スルフルル、臭素、よう素を用いることにより、製造できる。また、式2-12の化合物は、適当な酸化剤、好ましくはm-クロロ過安息香酸を用いることにより製造できる。



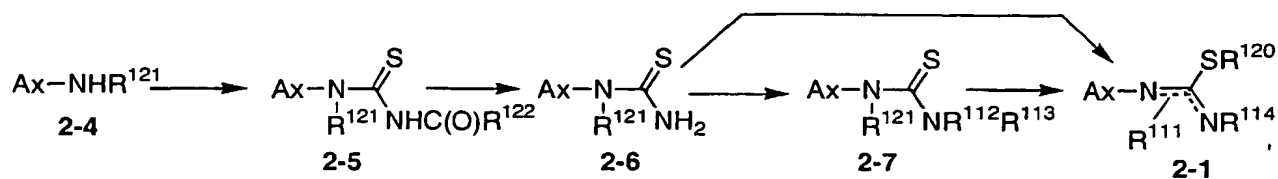
[式中、Ax、 R^{111} および R^{114} は前記と同義である。]

式2-11に対応する式2-14は公知の方法（例えば、Angew. Chem. internat. Edit. 12, 806(1973)）に従い、式1-1とホスゲンイミニウム塩（式2-13）を反応させることにより製造することもできる。

式2-3の化合物において、 R^{111} 、 R^{112} 、 R^{113} または R^{114} がNH基の保護基である場合には、所望により、前記と同様にして脱保護を行うこともできる。

また、式2-3で表される化合物中にNH基がある場合は、所望により、前記の一般的なアミノ基の修飾法と同様にして、置換基または保護基を導入することもでき

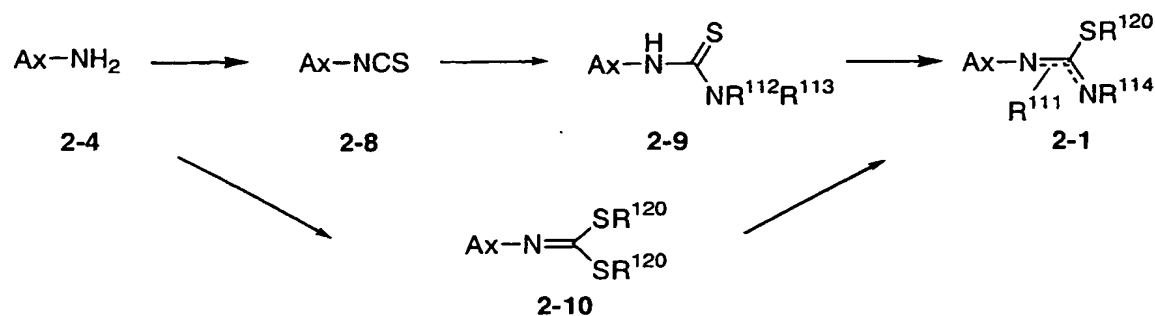
る。



〔式中、 R^{122} は低級アルキル基またはアリール基を表し、 R^{121} は水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシルアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、NH基の保護基、 $-R^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO-R^{10}$ 、 $-SO_2-R^{10}$ 、 $-(CO)SR^{10}$ 、 $-(CS)OR^{10}$ または $-CS_2R^{10}$ (式中、 R^8 、 R^9 および R^{10} は前記と同義である。)を表す。Ax、 R^{111} 、 R^{112} 、 R^{113} 、 R^{114} 、 R^{120} および2つの破線は前記と同義である。〕

上記の式2-1で表される化合物は以下のようにして製造することができる。すなわち、アミノ基を有する複素芳香環化合物(2-4)を原料とし、公知の方法(例えば、特開昭63-152368)に従い、まず、式： $R^{122}C(O)N=C=S$ で表されるアシルイソチオシアナート化合物を作用させ、アシルチオウレイド化合物(2-5)を合成し、これを加水分解してチオウレイド化合物(式2-6)を合成する。ここで、所望により、式2-6で表される化合物に対し、前記の一般的なアミノ基の修飾法と同様にして、置換基または保護基を導入して式2-7で表される化合物とすることもできる。続いて、式2-6または2-7で表される化合物に対し、公知のS-アルキル化法(例えば、国際特許第9847880号)に従い、 $X-R^{120}$ (Xはハロゲン原子)を作用させて式2-1で表される化合物を製造することができる。

式2-1で表される化合物は、公知の方法に従い、以下に示す方法でも合成することができる。



[式中、Ax、 R^{111} 、 R^{112} 、 R^{113} 、 R^{114} 、 R^{120} および2つの破線は前記と同義である。

]

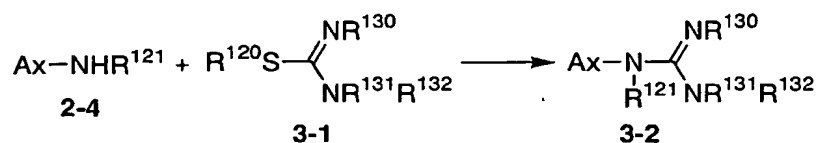
- 5 式2-1で表される化合物は、公知の方法に従い、以下に示す方法でも合成することができる。Ax-NH₂で表される化合物に対し、適当な塩基存在下、チオホスゲンと反応させ、式： Ax-N=C=S で表されるイソシアネート化合物を合成する。所望のアミンを反応させた後、S-アルキル化を行うことで、式2-1で表される化合物を製造できる。また、式2-10で表される化合物を経由して合成することもできる。
- 10 式2-10の化合物は、塩基存在下、二硫化炭素とX-R¹²⁰(Xはハロゲン原子)を反応させることで製造できる。式2-10の化合物に対し、式： $\text{NHR}^{112}\text{R}^{113}$ で表されるアミンを反応させることで、式2-1で示される化合物を製造することができる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン、水素化ナトリウム、水素化カリウム、
- 15 、水素化リチウムなどが挙げられ、溶媒としては、例えば、水、アセトニトリル；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,
- 20 2-ジクロロエタン等の塩素系炭化水素類、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

また、式2-1で表される化合物中にNH基がある場合は、所望により、前記の一

一般的なアミノ基の修飾法と同様にして、置換基または保護基を導入することもできる。

[3]

5



[式中、 R^{130} 、 R^{131} および R^{132} は各々独立して、水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシルアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、NH基の保護基、 $-\text{R}^8$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{SO}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{CO})\text{SR}^{10}$ 、 $-(\text{CS})\text{OR}^{10}$ または $-\text{CS}_2\text{R}^{10}$ (式中、 R^8 、 R^9 および R^{10} は前記と同義である。)を表す。
 また、 R^{130} 、 R^{131} および R^{132} は、このうちの任意の2つが結合して、窒素原子と共に、置換されていてもよい含窒素脂肪族複素環を形成してもよい。また、式： $-\text{NR}^{131}\text{R}^{132}$ は、式： $-\text{N}=\text{C}(\text{NR}^{43}\text{R}^{44})\text{NH}_2$ または $-\text{NHC}(\text{NR}^{43}\text{R}^{44})=\text{NH}$ (式中、 R^{43} および R^{44} は前記と同義である。)で表される基を表してもよい。
 Ax、 R^{120} および R^{121} は前記と同義である。]

式2-4で表される化合物と式3-1で表される化合物とを、必要ならば反応補助剤の存在下、必要ならば不活性溶媒中において、反応温度0~140℃で反応させることにより、式3-2で表される本発明化合物を製造することができる。反応補助剤としては例えば、硝酸銀、炭酸銀、塩化水銀、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム、酢酸ナトリウム、酢酸、シュウ酸、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン、トリエチルアミン、ピリジン、またはこれらの混合物等が挙げられ、反応補助剤が液体の場合は溶媒を兼ねることもできる。好適には、トリエチルアミン、トリエチルアミ

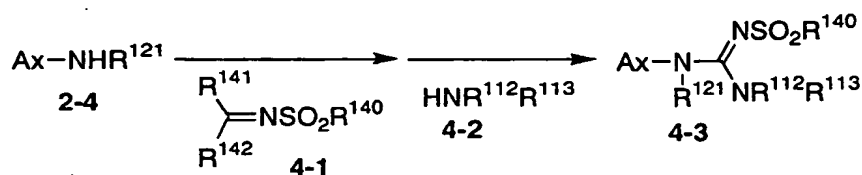
ン-硝酸銀、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム、ピリジン、または、反応補助剤無し、が挙げられる。溶媒としては、例えば、水；アセトニトリル；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等の塩素系炭化水素類；またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、アセトニトリル、アセトニトリル-テトラヒドロフラン混合系、N,N-ジメチルホルムアミド、アルコール類が挙げられる。

- 10 式3-2の化合物において、 R^{121} 、 R^{130} 、 R^{131} または R^{132} がNH基の保護基である場合には、所望により、前記と同様にして脱保護を行うこともできる。

また、式3-2で表される化合物中にNH基がある場合は、所望により、前記の一般的なアミノ基の修飾法と同様にして、置換基または保護基を導入することもできる。

15

[4]



- 20 [式中、 R^{140} は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい芳香族複素環基を表す。 R^{141} 、 R^{142} は各々独立してハロゲン原子またはメチルチオ基を表す。Ax、 R^{112} 、 R^{113} および R^{121} は前記と同義である。]

不活性溶媒中、反応温度-20~80℃において、式2-4で表される化合物と、式4-

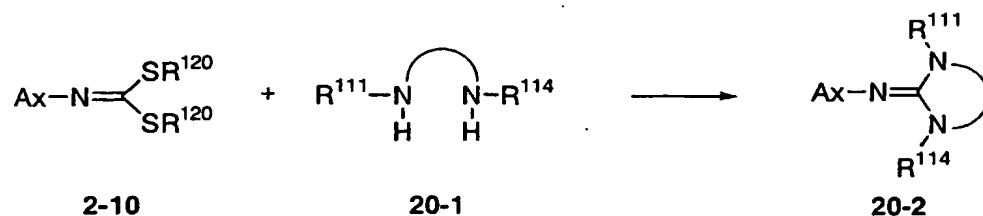
1で表される公知か公知の方法で製造できるメチレンスルホンアミド誘導体(例えば、Chem. Ber., 99, 2900(1966))とを反応させ、続いて式4-2で表されるアミンを加えて反応させることにより、式4-3で表される本発明化合物を製造することができる。溶媒としては、例えば、アセトニトリル；ジエチルエーテル、tert-
 5 ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等の塩素系炭化水素類；またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましい溶媒としては、例えばアセトニトリル、
 10 ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、塩化メチレン、四塩化炭素等が挙げられる。好適な式4-1化合物としては、 R^{141} および R^{142} が共に塩素原子である化合物が挙げられる。

式4-3の化合物において、 R^{112} 、 R^{113} または R^{121} がNH基の保護基である場合には、所望により、前記と同様にして脱保護を行うこともできる。また、所望により、公知の方法(例えば、T.W.Greene and P.G.M.Wuts, "Protective Groups in Organic
 15 Synthesis", 2nd Ed., John Wiley and Sons, inc., p.379-385(1991))に従い、 $-SO_2R^{140}$ で表される基の脱離を行うこともできる。

また、式4-3で表される化合物中にNH基がある場合は、所望により、前記の一般的なアミノ基の修飾法と同様にして、置換基または保護基を導入することもできる。

20

[5]



[式中、Ax、 R^{111} 、 R^{114} 、および R^{120} は前記と同義である。]

式2-10で表される化合物と、それ自体公知か公知の方法で製造できるジアミン誘導体(式20-1)を、必要ならば反応補助剤の存在下、必要ならば不活性溶媒中において、反応温度0~140℃、反応時間は1時間から3日間反応させることにより、式20-2で表される本発明化合物を製造することができる。反応補助剤としては例えば、硝酸銀、炭酸銀、塩化水銀、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム、酢酸ナトリウム、酢酸、シュウ酸、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン、トリエチルアミン、ピリジン、またはこれらの混合物等が挙げられ、反応補助剤が液体の場合は溶媒を兼ねることもできる。溶媒としては、例えば、水、アセトニトリル；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等の塩素化炭化水素類、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、アセトニトリル、アセトニトリル-テトラヒドロフラン混合系、アルコール類が挙げられる。

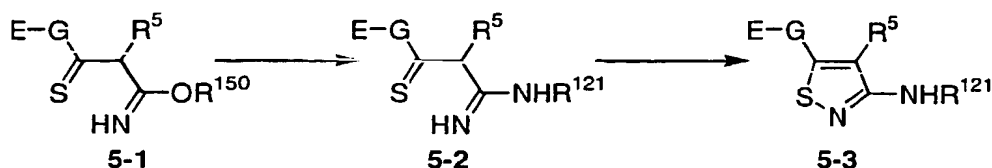
式20-2の化合物において、R111またはR114がNH基の保護基である場合には、所望により、前記と同様にして脱保護を行うこともできる。

また、式20-2で表される化合物中にNH基がある場合は、所望により、前記の一般的なアミノ基の修飾法と同様にして、置換基または保護基を導入することもできる。

上記製法における式1-1および式2-4で表される原料化合物はそれ自体公知化合物であるか、もしくは公知の方法により製造できる化合物であり、例えば、下記の方法により製造することができる。

(1) 3-アミノイソチアゾールの製法

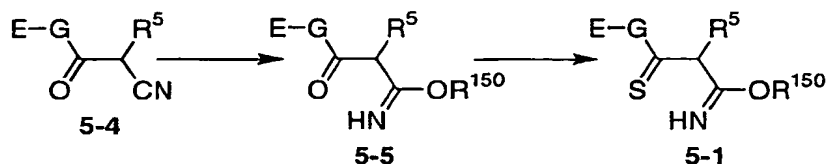
3-アミノイソチアゾール(5-3)は、以下の方法によって製造できる。



[式中、 R^{150} は低級アルキル基を表し、E、G、 R^5 および R^{121} は前記と同義である。

]

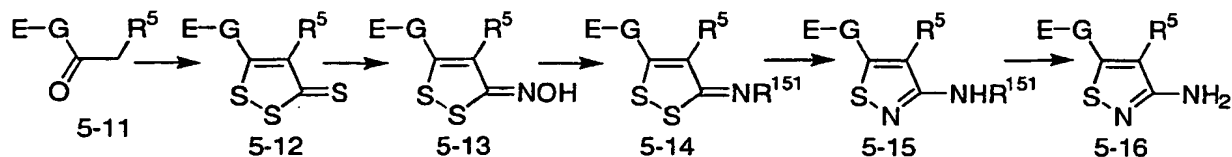
- 5 式5-1で表される化合物と、式： H_2NR^{121} で表される化合物を、公知の方法(Chem. Ber., 96, 944(1963))に従って反応させ、酸化的に閉環させることで、目的の3-アミノイソチアゾール(5-3)を製造することができる。



- 10 [式中、E、G、 R^5 および R^{150} は前記と同義である。]

上記の式5-1で表される化合物は、それ自体公知か公知の方法(例えば、特開昭63-152368)で製造できるケトニトリル化合物(5-4)を原料とし、公知の方法(例えば、Org. Syn. Col. Vol. II, 284(1943))に従って、式： $R^{150}OH$ で表されるアルコール中で酸処理することによりイミド酸エステル(5-5)とした後、公知の方法(例

- 15 えば、Chem. Ber., 96, 944(1963))に従い、硫化水素で処理することにより製造することができる。



[式中、 R^{151} はアシル基を表し、E、Gおよび R^5 は前記と同義である。]

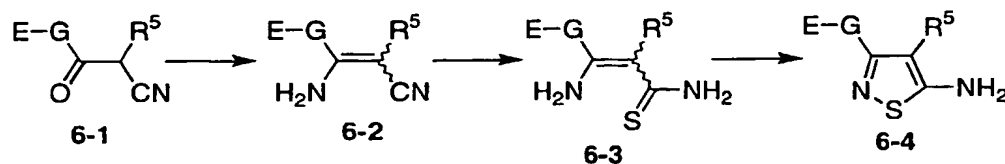
- 20 別法として、式5-11で表されるケト化合物を原料とし、公知の方法(例えば、T

etrahedron Lett., 34, 7231(1993))に従って3H-1,2-ジチオール-3-チオン(3H-1,2-dithiole-3-thione)誘導体(5-12)とした後、オキシムを経由する公知の方法(例えば、Liebigs Ann. Chem., 1977, 20)に従い、目的の3-アミノイソチアゾール(5-15)を製造することができる。このイソチアゾール(5-15)は、所望により、

5 一般的な脱アシル化法(T.W.Greene and P.G.M.Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Ed., John Wiley and Sons, inc., p.349-356(1991))に従い、式5-16で表される化合物にすることもできる。

(2) 5-アミノイソチアゾールの製法

10



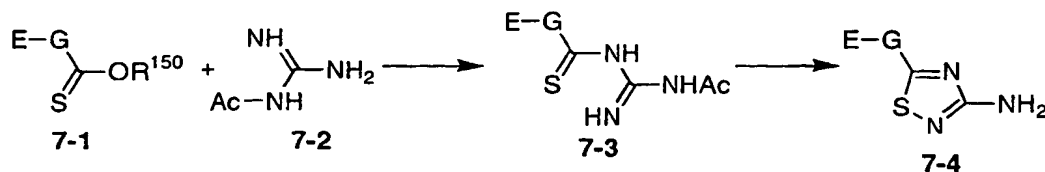
[式中、E、GおよびR⁵は前記と同義である。]

5-アミノイソチアゾール(6-4)は、それ自体公知か公知の方法(例えば、特開昭63-152368)で製造できるケトニトリル化合物(6-1)を原料とし、チオアミド(6-3)

15 を経由する公知の方法(例えば、特開昭60-13749)に従い、製造することができる。上記に示したイソチアゾールの合成法は、記載した方法に限られるものではなく、一般的な合成法(例えば、A. R. Katritzky et al., "Comprehensive Heterocyclic Chemistry vol.6", p.166-173(1984))に従って製造することもできる。

20

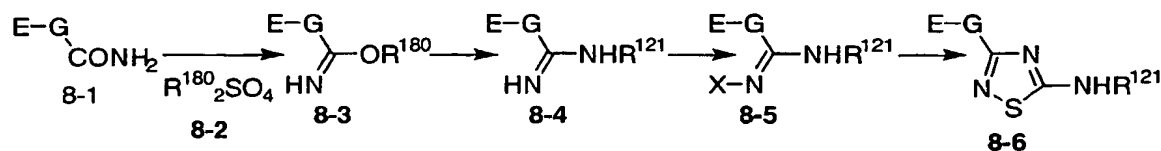
(3) 3-アミノ-1,2,4-チアジアゾールの製法



[式中、Acはアセチル基を表し、E, GおよびR¹⁵⁰は前記と同義である。]

3-アミノ-1,2,4-チアジアゾール(7-4)は、それ自体公知か公知の方法で製造できるチオ-0-酸エステル(7-1)を原料とし、これにアセチルグアニジン(7-2)を作用させ、得られる式7-3で表される化合物を臭素で処理した後閉環させる公知の方法(例えば、Liebigs Ann. Chem., 1975, 1961)に従い、製造できる。また、アセチルグアニジン(7-2)の代わりに無置換のグアニジンを用いる方法(例えば、Chem. Ber. 89, 1033(1956))も使用できる。

10 (4) 5-アミノ-1,2,4-チアジアゾールの製法



[式中、R¹⁸⁰は低級アルキル基、Xはハロゲン原子を表し、E, GおよびR¹²¹は前記と同義である。]

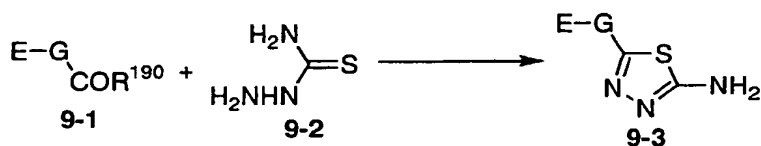
5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール(8-6)は以下の方法によって製造することができる。すなわち、アミド化合物(8-1)を原料とし、ジアルキル硫酸(8-2)中、反応温度15~200℃で反応させた後、中和処理して式8-3で表される化合物を得ることができる。ジアルキル硫酸としてはジメチル硫酸等が好ましい。式8-3で表される化合物は不活性溶媒中、反応温度0~100℃で、塩化アンモニウムあるいは式：
H₂NR¹²¹で表されるアミンを作用させることで、アミジン(8-4)を得ることができる。ここで、好ましい溶媒としては、メタノール、エタノール等が挙げられる。このアミジン(8-4)を式8-5で表される化合物を経由する公知の方法(例えば、Bul

1. Chem. Soc. Jpn., 46, 1765(1973); Chem. Ber., 93, 397(1960); Chem. Ber., 87, 57(1954))に従い、目的の5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール(8-6)を製造することができる。上記に示した1,2,4-チアジアゾールの合成法は、記載した方法に限られるものではなく、一般的な合成法(例えば、A. R. Katritzky et al., 5 "Comprehensive Heterocyclic Chemistry vol.6", p.492-508(1984))に従って製造することもできる。

(5) 2-アミノ-1,3,4-チアジアゾールの製法

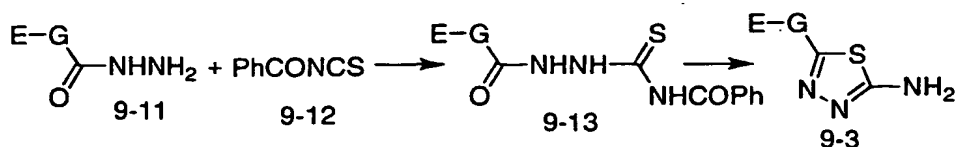
2-アミノ-1,3,4-チアジアゾールは以下の方法によって製造することができる。

10



[式中、R¹⁹⁰は水酸基またはハロゲン原子を表し、EおよびGは前記と同義である。]

- それ自体公知か公知の方法で製造できる式9-1の化合物を原料とし、公知の方法(15 例えば、特開昭58-135873; J. Pharm. Soc. Jpn., 72, 1536(1952))に従い、チオセミカルバジド(9-2)を作用させることにより、目的の2-アミノ-1,3,4-チアジアゾール(9-3)を製造することができる。

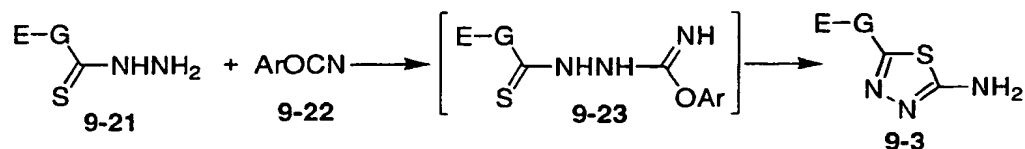


- 20 [式中、Phはフェニル基を表し、EおよびGは前記と同義である。]

別法として、それ自体公知か公知の方法で製造できる式9-11で表される化合物を原料とし、不活性溶媒中、反応温度0~80℃で、イソチオシアン酸ベンゾイル(9-

12)を作用させて式9-13で表される化合物に導くことができる。好ましい溶媒としてはクロロホルム、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン等が挙げられる。これ(9-13)を反応温度50~100℃で、硫酸で処理することにより、目的の2-アミノ-1,3,4-チアジアゾール(9-3)を製造することができる。

5

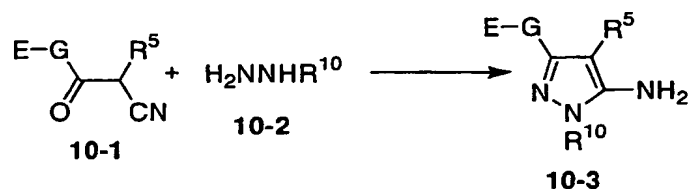


[式中、Arはアリール基を表し、EおよびGは前記と同義である。]

さらに別法として、それ自体公知か公知の方法で製造できる式9-21および式9-22で表される化合物を原料とし、公知の方法(例えば、Chem. Ber., 98, 1359(1965))に従い目的の2-アミノ-1,3,4-チアジアゾール(9-3)を製造することができる。上記に示した1,3,4-チアジアゾールの合成法は、記載した方法に限られるものではなく、一般的な合成法(例えば、A. R. Katritzky et al., "Comprehensive Heterocyclic Chemistry vol.6", p.568-575(1984))に従って製造することもできる。

15

(6) 3-アミノピラゾールの製法

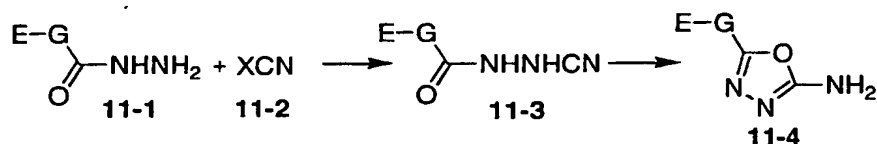


[式中、E、G、R⁵およびR¹⁰は前記と同義である。]

20 2-アミノピラゾール誘導体(10-3)は、それ自体公知か公知の方法(例えば、特開昭63-152368; Tetrahedron, 53, 1729(1997))により製造できるシアノケトン(

12-1)とヒドラジン誘導体(10-2)とを、公知の方法(例えば、Tetrahedron, 52, 7893(1996))に従い、不活性溶媒中、反応温度15~120℃で反応させることにより製造できる。好ましい溶媒としては、メタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、酢酸、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。上記に示したピラゾールの合成法は、記載した方法に限られるものではなく、一般的な合成法(例えば、A. R. Katritzky et al., "Comprehensive Heterocyclic Chemistry vol.5", p.273-291(1984))に従って製造することもできる。

(7) 2-アミノ-1,3,4-オキサジアゾールの製法

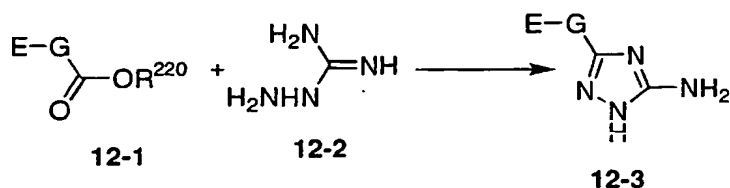


[式中、E、GおよびXは前記と同義である。]

2-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール(11-4)は、それ自体公知か公知の方法で製造できる式11-1の化合物を原料とし、公知の方法(例えば、東独国特許第52668号 [Chem. Abs., 68, 68996p(1968)])に従い、ハロゲノシアン(11-2)を作用させた後に閉環することで、製造することができる。式11-2で表される化合物としてはブロモシアンが好ましい。

上記に示した1,3,4-チアジアゾールの合成法は、記載した方法に限られるものではなく、一般的な合成法(例えば、A. R. Katritzky et al., "Comprehensive Heterocyclic Chemistry vol.6", p.440-445(1984))に従って製造することもできる。

(8) 3-アミノ-1,2,4-トリアゾールの製法

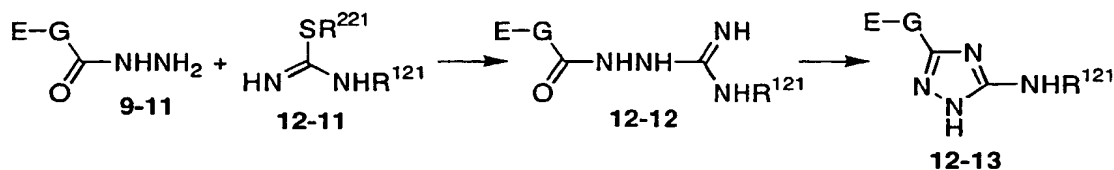


[式中、 R^{220} は低級アルキル基を表し、EおよびGは前記と同義である。]

3-アミノ-1,2,4-トリアゾール誘導体(12-3)は、公知の方法(例えば、J. Med. Chem., 41, 2985(1998))に従い、エステル(12-1)とアミノグアニジン(12-2)とを、

- 5 塩基存在下、不活性溶媒中で、反応温度15~110℃で反応させることにより製造することができる。塩基としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられる。溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒；テトラヒドロフラン、1、4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；水；またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

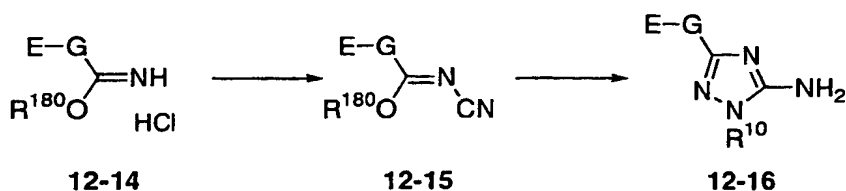
10



[式中、 R^{221} は低級アルキル基を表し、E、Gおよび R^{121} は前記と同義である。]

別法として、公知の方法(例えば、J. Med. Chem., 28, 1628(1985))に従い、アシルヒドラジン(9-11)とS-アルキルイソチオウレア誘導体(12-11)とを縮合さ

- 15 せた後、加熱により環化させることにより、トリアゾール(12-13)を製造することもできる。



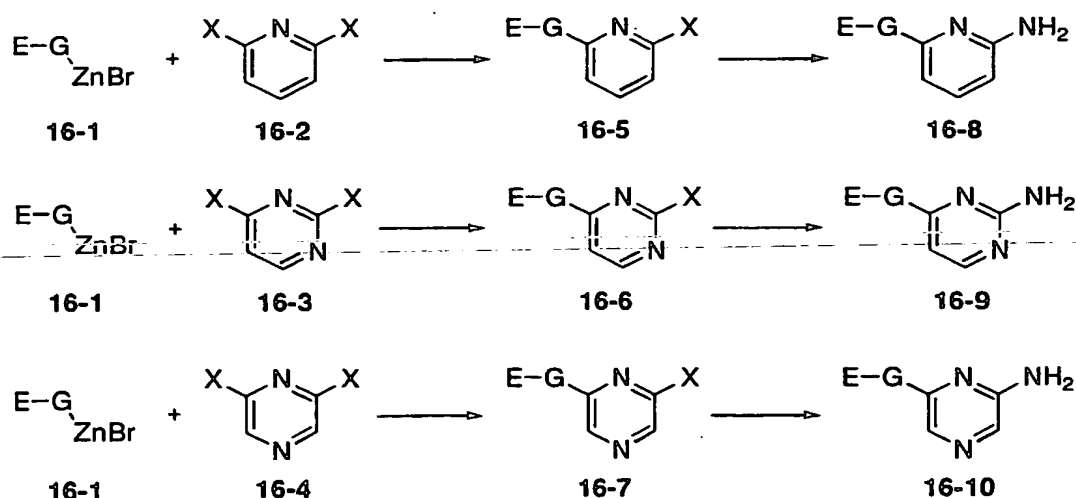
[E, G, R^{10} および R^{180} はいずれも前記と同義である。]

別法として、公知の方法（例えば、J. Org. Chem. 39, 1522(1974)）に従い、トリアゾールを製造することができる。N-シアノイミデートは、イミデート塩酸塩とシアナミドを不活性溶媒中、室温から50℃で反応させることにより得ることができる。溶媒としては、メタノール、エタノールなどが好ましい。N-シアノイミデートと不活性溶媒中、0℃から使用する溶媒の沸点で置換ヒドラジンと反応させることで目的の3-アミノ-1, 2, 4-トリアゾール誘導体を製造することができる。好ましい溶媒として、メタノール、エタノールが挙げられる。

上記に示した1,2,4-トリアゾールの合成法は、記載した方法に限られるものではなく、一般的な合成法(例えば、A. R. Katritzky et al., "Comprehensive Heterocyclic Chemistry vol.5", p.761-784(1984))に従って製造することもできる

上記製法で得られるアミノ複素芳香環化合物に対し、所望により、前記の一般的なアミノ基の修飾法と同様にして、化合物中のNH基に、置換基または保護基を導入することもできる。

15 (9) 2-アミノピリジン、アミジン、ピラジンの製法



〔式中、Xは塩素原子または臭素原子を表し、E、Gは前記と同義である。〕

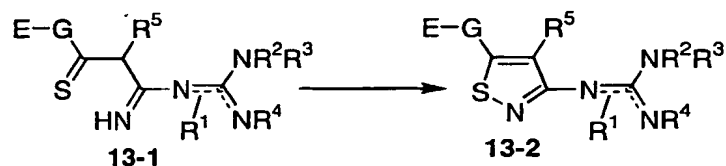
2-アミノピリジン、アミジン、ピラジン誘導体は公知の方法（例えば、国際特許第9426715号）に従い、16-1で表される化合物と2,6-ジハロピリジン(16-2)、2

、6-ジハロピリミジン(16-3)、2,6-ジハロピラジン(16-4)をパラジウム触媒（例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム）を用いてカップリングし、それぞれ16-5、16-6、16-7で表される化合物とした後、アンモニアを反応させることにより、目的の2-アミノピリジン(16-8)、アミジン(16-9)、ピラジン(16-5 10)誘導体を製造することができる。

本発明化合物は、例えば、それぞれ複素芳香環ごとに以下のような方法によっても製造することができる。

[6] 3-グアニジノイソチアゾールの製法

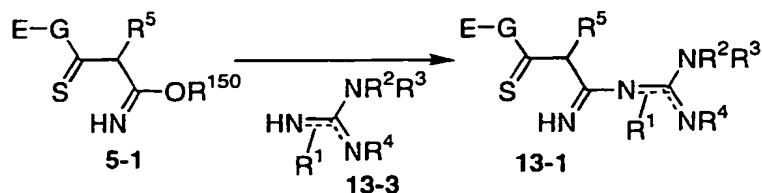
10



[式中、E、G、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵および2つの破線は前記と同義である。]

本発明の3-グアニジノイソチアゾール(13-2)は、以下の方法によって製造できる。すなわち、式13-1で表される化合物を不活性溶媒中、塩基の存在下、反応温度
15 -20～80℃でヨウ素または臭素を反応させることにより製造することができる。

溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、アルコール類が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、
20 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン、トリエチルアミン、ピリジン、またはこれらの混合物等が挙げられ、好適にはピリジンが挙げられる。



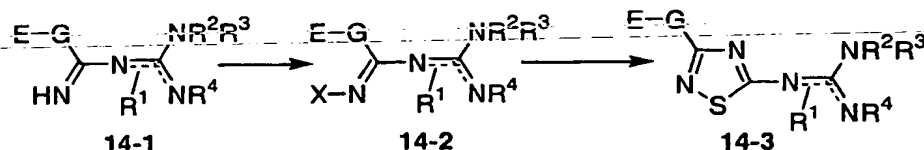
[式中、E、G、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R¹⁵⁰および2つの破線は前記と同義である。

]

上記の式13-1で表される化合物は、前記の製法で得られる式5-1で表される化合物に、不活性溶媒中、反応温度0～110℃でグアニジン(13-3)を反応させることにより製造することができる。溶媒としては、例えば、水、アセトニトリル；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等の塩素系炭化水素類、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、アセトニトリル、アルコール類が挙げられる。

[7] 5-グアニジノ-1,2,4-チアジアゾールの製法

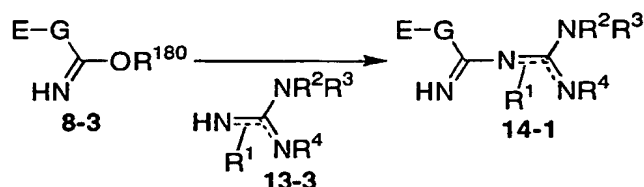
15



[式中、E、G、X、R¹、R²、R³、R⁴および2つの破線は前記と同義である。]

本発明の5-グアニジノ-1,2,4-チアジアゾール(14-3)は以下の方法によって製造することができる。すなわち、式14-1で表される化合物を不活性溶媒中、反応温度0～30℃でハロゲン化試剤を作用させて式14-2で表される化合物を得ることができる。溶媒としては、水、または水-ジエチルエーテル混合系等が好ましく、

ハロゲン化試剤としては、次亜塩素酸ナトリウム、次亜臭素酸ナトリウムが好ましい。式14-2で表される化合物は、不活性溶媒中、反応温度0～30℃でチオシアン酸塩を作用させることで目的の5-グアニジノ-1,2,4-チアジアゾール(14-3)を製造できる。ここでの好ましい溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール系が挙げられ、チオシアン酸塩としてはチオシアン酸カリウムが好ましい。



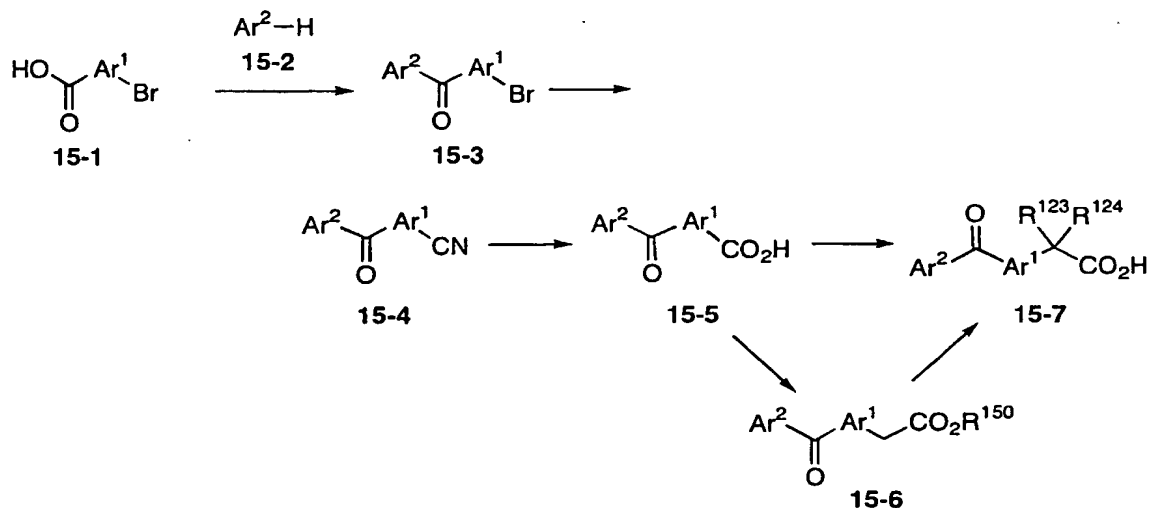
[式中、E、G、R¹、R²、R³、R⁴、R¹⁸⁰および2つの破線は前記と同義である。]

上記の式14-1で表される化合物は以下の方法によって製造することができる。すなわち、前記の方法で得られる式8-3で表される化合物を不活性溶媒中、反応温度0～100℃で、式13-3で表されるグアニジン誘導体を作用させることで、目的のアミジン(14-1)を製造することができる。ここで、好ましい溶媒としては、メタノール、エタノール等、アルコール系溶媒が挙げられる。

上記製法で得られるグアニジノ複素芳香環化合物のうち、化合物中にNH基がある場合は、所望により、前記の一般的なアミノ基の修飾法と同様にして、置換基または保護基を導入することもできる。

また、Eで表される部分構造を有する上記化合物のうち、E中にカルボニル基を含む場合は、必要に応じて保護基を導入することもできる。保護基としては、例えば”Protective Groups in Organic Synthesis”, 2nd Ed. (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, inc., p 175-223(1991))に記載の各種の保護基が使用可能である。好ましくは、ジメチルアセタール等の非環状アセタール

；1,3-ジオキサンまたは1,3-ジオキソラン等の環状アセタール；1,3-ジチアン等のチオアセタール；オキシム等が挙げられる。脱保護についても例えば同文献記載の方法で行うことができる。



5

[式中、Ar¹は、フッ素原子、塩素原子、ヨウ素原子、ニトロ基、ホルミル基、アセチル基、シアノ基、-R¹⁷（R¹⁷は前記と同義である。）、-OR¹¹（R¹¹は前記と同義である。）、-CO₂R²⁹（R²⁹は前記と同義である。）および-CONR³⁰R³¹（R³⁰およびR³¹は前記と同義である。）からなる群から任意に選ばれる1から4個の基で

10 置換されていてもよいベンゼン環を表す。また、Ar²は、フッ素原子、塩素原子、ヨウ素原子、R¹⁷（R¹⁷は前記と同義である。）、OR¹¹（R¹¹は前記と同義である。）からなる群から任意に選ばれる1個から4個の基で置換されていてもよいベンゼン環を表す。また、式1-1のカルボン酸のオルト位と式1-2は単結合、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-で結合していてもよい。R¹²³およびR¹²⁴は、各々独立して、水素

15 原子、低級アルキル基を表す。また、R¹²³およびR¹²⁴が結合して、それらが結合する炭素原子とともに、置換されていてもよい炭素水素環を形成してもよい。R¹⁵⁰は、低級アルキル基を表す。]

本発明化合物の原料のうち、式15-6で表されるエステルまたは式15-7で表され

るカルボン酸は以下の方法によっても製造することもできる。すなわち、カルボキシル基、臭素原子を有するベンゼン誘導体（式15-1）を原料とし、公知の酸クロリド合成法に従い酸クロリドとしたのち、公知のフリーデルクラフト反応（例えば、R.C.Larock, "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, Inc., p.703-708(1989)）に従い、式15-2で表されるベンゼン誘導体と反応させ、ベンゾフェノン誘導体（式15-3）を合成する。続いて、公知のシアノ置換法（例えば、Synthstic Communication, 1997, 27, 1199.）に従い、式15-4で表される化合物を合成し、これを加水分解してカルボン酸（式15-5）を合成する。さらに続いて、公知の酸クロリド合成法に従い、酸クロリドを合成し、公知のArndt-Eistert合成法（例えば、R.C.Larock, "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, Inc., p.933(1989)）に従い、ジアゾメタンもしくはトリメチルシリルジアゾメタンと反応させることにより、カルボン酸（式15-7、 $R^{123}=R^{124}=H$ ）もしくはエステル（式15-6）を製造することができる。また、公知のC-アルキル化法により、式： $X-R^{123}$ 、 $X-R^{124}$ もしくは $X-R^{123}-R^{124}-X$ （Xは塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を示し、 R^{123} 、 R^{124} は前記と同義である。）を用いてエステル（式15-6）にアルキル基を導入した後、エステル基を加水分解することにより、式15-7で表される化合物を製造することもできる。

実施例

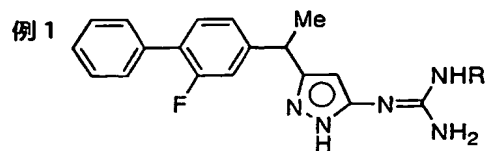
本発明に包含される化合物の具体例としては、以下に示す化合物が挙げられる。ただし、これらの化合物は、例示のためのものであって、本発明はこれらのみに限定されるものではない。具体例において、使用する略号の意味は以下の通りである。

Me：メチル

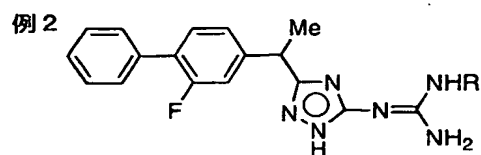
Et：エチル

Ph：フェニル

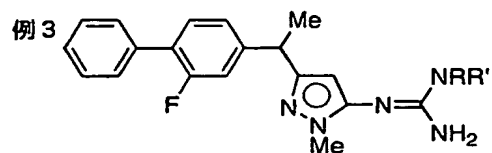
表 1



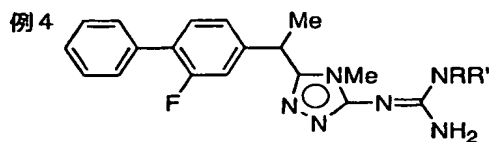
| No. | —NHR |
|------|--|
| 1-01 | —NHMe |
| 1-02 | —NHCH ₂ CH ₂ OH |
| 1-03 | —NHCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH |



| No. | —NHR |
|------|--|
| 2-01 | —N(CH ₂) ₂ N(CH ₂) ₂ SO ₂ |
| 2-02 | —N(CH ₂) ₂ SO ₂ NH ₂ |
| 2-03 | —N(CH ₂) ₂ SO ₂ NMe ₂ |
| 2-04 | —N(CH ₂) ₂ SO ₂ N(CH ₂) ₂ O |
| 2-05 | —N(CH ₂) ₂ SO ₂ N(CH ₂) ₂ NMe |
| 2-06 | —N(CH ₂) ₂ SO ₂ N(CH ₂) ₂ SO ₂ |



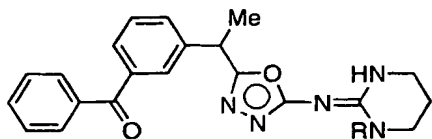
| No. | —NRR' |
|------|--|
| 3-01 | —N(CH ₂) ₂ N(CH ₂) ₂ OH |
| 3-02 | —N(CH ₂) ₂ N(CH ₂) ₂ COOH |
| 3-03 | —N(CH ₂) ₂ N(CH ₂) ₂ COOEt |
| 3-04 | —N(CH ₂) ₂ N(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH ₂ OH |



| No. | —NRR' |
|------|--|
| 4-01 | —N(CH ₂) ₂ N(CH ₂) ₂ OCH ₂ COOH |
| 4-02 | —N(CH ₂) ₂ N(CH ₂) ₂ NMe ₂ |
| 4-03 | —N(CH ₂) ₂ N(CH ₂) ₂ SO ₂ NH ₂ |
| 4-04 | —N(CH ₂) ₂ SO ₂ |

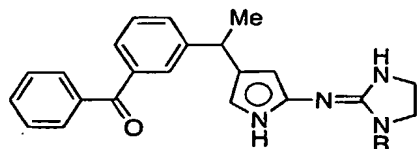
表 2

例 5



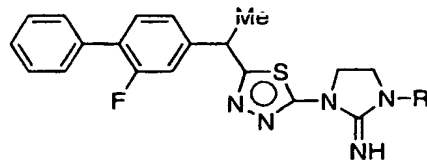
| No. | —R |
|------|--|
| 5-01 | —CH ₂ CH ₂ OH |
| 5-02 | —CH ₂ CH ₂ N ₂ O |
| 5-03 | —CH ₂ CH ₂ NH ₂ |
| 5-04 | —CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ Me |
| 5-05 | —CH ₂ CO ₂ H |
| 5-06 | —CH ₂ CH ₂ SO ₂ NH ₂ |

例 6



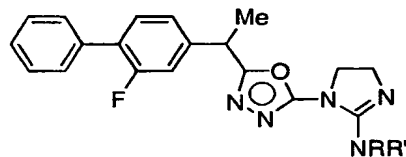
| No. | —R |
|------|--|
| 6-01 | —CH ₂ CH ₂ OH |
| 6-02 | —CH ₂ CH ₂ N ₂ O |
| 6-03 | —CH ₂ CH ₂ NH ₂ |
| 6-04 | —CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ Me |
| 6-05 | —CH ₂ CO ₂ H |
| 6-06 | —CH ₂ CH ₂ SO ₂ NH ₂ |

例 7



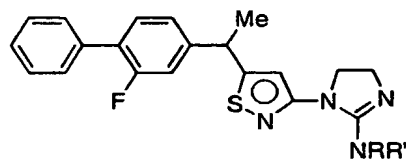
| No. | —R |
|------|--|
| 7-01 | —CH ₂ CH ₂ N ₂ O |
| 7-02 | —CH ₂ CH ₂ SO ₂ NH ₂ |

例 8



| No. | —NRR' |
|------|--|
| 8-01 | —NHCH ₂ CH ₂ N ₂ O |
| 8-02 | —NHCH ₂ CH ₂ SO ₂ NH ₂ |

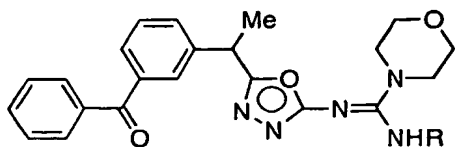
例 9



| No. | —NRR' |
|------|--------------------|
| 9-01 | —N ₂ O |
| 9-02 | —N ₂ Me |

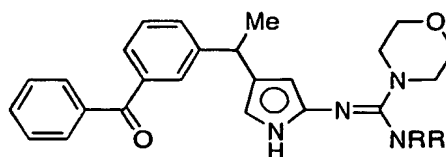
表 3

例10



| No. | —NHR |
|-------|--|
| 10-01 | |
| 10-02 | |
| 10-03 | |
| 10-04 | |
| 10-05 | —NH SO_2Me |
| 10-06 | |
| 10-07 | |
| 10-08 | —NHCH ₂ CH ₂ NH ₂ |
| 10-09 | —NHCH ₂ CH ₂ NMe ₂ |
| 10-10 | —NHCH ₂ CH ₂ SO ₂ NH ₂ |

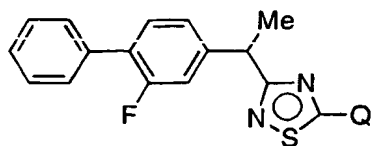
例11



| No. | —NRR' |
|-------|---|
| 11-01 | |
| 11-02 | |
| 11-03 | |
| 11-04 | |
| 11-05 | —NMeSO ₂ Me |
| 11-06 | |
| 11-07 | |
| 11-08 | —NMeCH ₂ CH ₂ NH ₂ |
| 11-09 | —NMeCH ₂ CH ₂ NMe ₂ |
| 11-10 | —NMeCH ₂ CH ₂ SO ₂ NH ₂ |

表 4

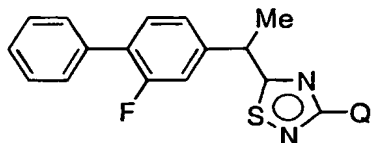
例12



| No. | -Q | No. | -Q |
|-------|----|-------|----|
| 12-01 | | 12-10 | |
| 12-02 | | 12-11 | |
| 12-03 | | 12-12 | |
| 12-04 | | 12-13 | |
| 12-05 | | 12-14 | |
| 12-06 | | 12-15 | |
| 12-07 | | 12-16 | |
| 12-08 | | 12-17 | |
| 12-09 | | | |

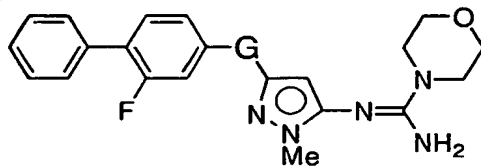
表 5

例13



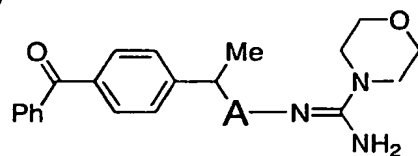
| No. | —Q— |
|-------|-----|
| 13-01 | |
| 13-02 | |
| 13-03 | |
| 13-04 | |
| 13-05 | |
| 13-06 | |

例14



| No. | —G— |
|-------|-----|
| 14-01 | |
| 14-02 | |
| 14-03 | |

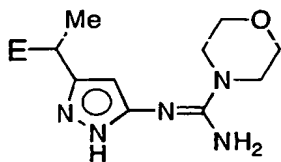
例15



| No. | —A— |
|-------|-----|
| 15-01 | |
| 15-02 | |
| 15-03 | |
| 15-04 | |
| 15-05 | |
| 15-06 | |
| 15-07 | |

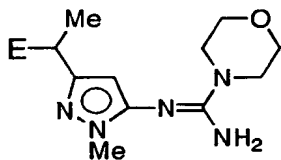
表 6

例16



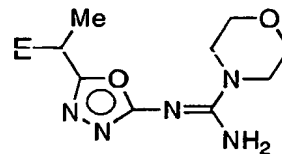
| No. | E— |
|-------|-----|
| 16-01 | Ph— |
| 16-02 | |
| 16-03 | Ph— |
| 16-04 | |
| 16-05 | Ph— |

例17



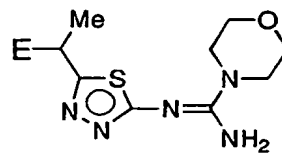
| No. | E— |
|-------|---------------------|
| 17-01 | PhO— |
| 17-02 | |
| 17-03 | PhSO— |
| 17-04 | PhSO ₂ — |

例18



| No. | E— |
|-------|----|
| 18-01 | |
| 18-02 | |
| 18-03 | |
| 18-04 | |

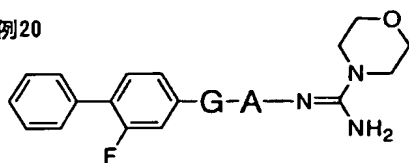
例19



| No. | E— |
|-------|----|
| 19-01 | |
| 19-02 | |
| 19-03 | |
| 19-04 | |

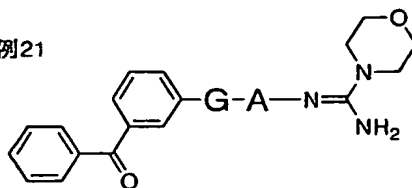
表 7

例20



| No. | -G- | -A- |
|-------|--------------------|-----|
| 20-01 | | |
| 20-02 | | |
| 20-03 | | |
| 20-04 | -CH ₂ - | |
| 20-05 | | |
| 20-06 | | |
| 20-07 | | |
| 20-08 | | |

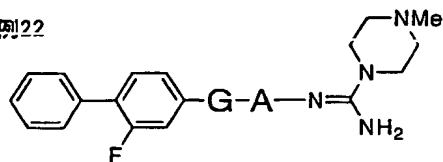
例21



| No. | -G- | -A- |
|-------|--------------------|-----|
| 21-01 | | |
| 21-02 | | |
| 21-03 | | |
| 21-04 | | |
| 21-05 | -CH ₂ - | |
| 21-06 | | |
| 21-07 | -CH ₂ - | |
| 21-08 | | |
| 21-09 | | |
| 21-10 | | |

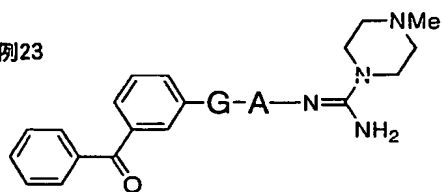
表 8

例22



| No. | -G- | -A- |
|-------|-----|-----|
| 22-01 | | |
| 22-02 | | |
| 22-03 | | |
| 22-04 | | |
| 22-05 | | |
| 22-06 | | |
| 22-07 | | |
| 22-08 | | |
| 22-09 | | |
| 22-10 | | |
| 22-11 | | |
| 22-12 | | |

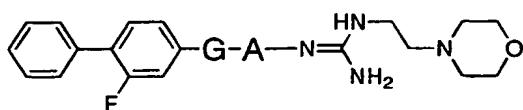
例23




| No. | -G- | -A- |
|-------|-----|-----|
| 23-01 | | |
| 23-02 | | |
| 23-03 | | |
| 23-04 | | |
| 23-05 | | |
| 23-06 | | |
| 23-07 | | |
| 23-08 | | |
| 23-09 | | |
| 23-10 | | |
| 23-11 | | |
| 23-12 | | |

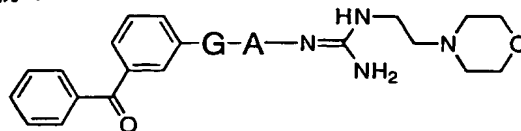
表 9

例24



| No. | -G- | -A- |
|-------|--|-----|
| 24-01 | | |
| 24-02 | | |
| 24-03 | | |
| 24-04 | | |
| 24-05 |  | |
| 24-06 | | |
| 24-07 | | |
| 24-08 | | |
| 24-09 | | |
| 24-10 | | |
| 24-11 | | |
| 24-12 | | |

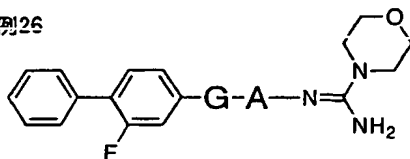
例25



| No. | -G- | -A- |
|-------|-----|-----|
| 25-01 | | |
| 25-02 | | |
| 25-03 | | |
| 25-04 | | |
| 25-05 | | |
| 25-06 | | |
| 25-07 | | |
| 25-08 | | |
| 25-09 | | |
| 25-10 | | |
| 25-11 | | |
| 25-12 | | |

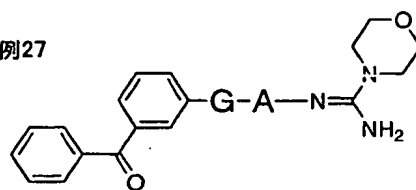
表 10

例26



| No. | -G- | -A- |
|-------|-----|-----|
| 26-01 | | |
| 26-02 | | |
| 26-03 | | |
| 26-04 | | |
| 26-05 | | |
| 26-06 | | |
| 26-07 | | |
| 26-08 | | |
| 26-09 | | |
| 26-10 | | |
| 26-11 | | |
| 26-12 | | |

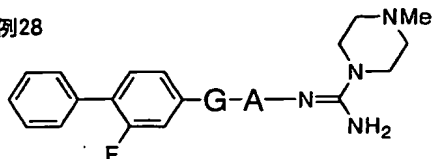
例27



| No. | -G- | -A- |
|-------|-----|-----|
| 27-01 | | |
| 27-02 | | |
| 27-03 | | |
| 27-04 | | |
| 27-05 | | |
| 27-06 | | |
| 27-07 | | |
| 27-08 | | |
| 27-09 | | |
| 27-10 | | |
| 27-11 | | |
| 27-12 | | |

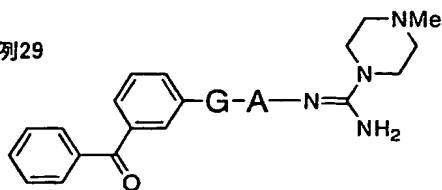
表 11

例28



| No. | -G- | -A- |
|-------|-----|-----|
| 28-01 | | |
| 28-02 | | |
| 28-03 | | |
| 28-04 | | |
| 28-05 | | |
| 28-06 | | |
| 28-07 | | |
| 28-08 | | |
| 28-09 | | |
| 28-10 | | |
| 28-11 | | |
| 28-12 | | |

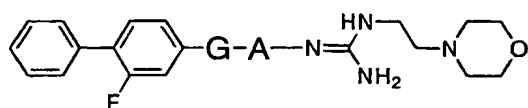
例29



| No. | -G- | -A- |
|-------|-----|-----|
| 29-01 | | |
| 29-02 | | |
| 29-03 | | |
| 29-04 | | |
| 29-05 | | |
| 29-06 | | |
| 29-07 | | |
| 29-08 | | |
| 29-09 | | |
| 29-10 | | |
| 29-11 | | |
| 29-12 | | |

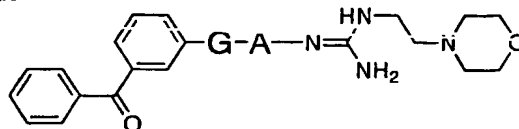
表 12

例30



| No. | -G- | -A- |
|-------|-----|-----|
| 30-01 | | |
| 30-02 | | |
| 30-03 | | |
| 30-04 | | |
| 30-05 | | |
| 30-06 | | |
| 30-07 | | |
| 30-08 | | |
| 30-09 | | |
| 30-10 | | |
| 30-11 | | |
| 30-12 | | |

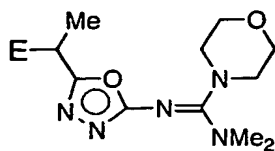
例31



| No. | -G- | -A- |
|-------|-----|-----|
| 31-01 | | |
| 31-02 | | |
| 31-03 | | |
| 31-04 | | |
| 31-05 | | |
| 31-06 | | |
| 31-07 | | |
| 31-08 | | |
| 31-09 | | |
| 31-10 | | |
| 31-11 | | |
| 31-12 | | |

表 13

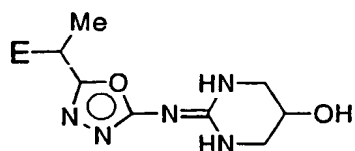
例32



| No. | E— | No. | E— |
|-------|----|-------|----|
| 32-01 | | 32-10 | |
| 32-02 | | 32-11 | |
| 32-03 | | 32-12 | |
| 32-04 | | 32-13 | |
| 32-05 | | 32-14 | |
| 32-06 | | 32-15 | |
| 32-07 | | 32-16 | |
| 32-08 | | 32-17 | |
| 32-09 | | 32-18 | |

表 14

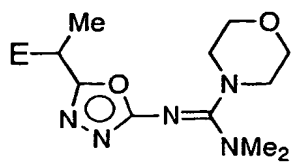
例33



| No. | E— | No. | E— |
|-------|----|-------|----|
| 33-01 | | 33-10 | |
| 33-02 | | 33-11 | |
| 33-03 | | 33-12 | |
| 33-04 | | 33-13 | |
| 33-05 | | 33-14 | |
| 33-06 | | 33-15 | |
| 33-07 | | 33-16 | |
| 33-08 | | 33-17 | |
| 33-09 | | 33-18 | |

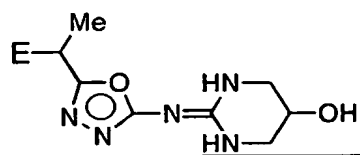
表 15

例34



| No. | E— | No. | E— |
|-------|----|-------|----|
| 34-01 | | 34-04 | |
| 34-02 | | 34-05 | |
| 34-03 | | 34-06 | |
| | | 34-07 | |

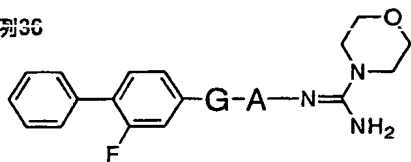
例35



| No. | E— | No. | E— |
|-------|----|-------|----|
| 35-01 | | 35-04 | |
| 35-02 | | 35-05 | |
| 35-03 | | 35-06 | |

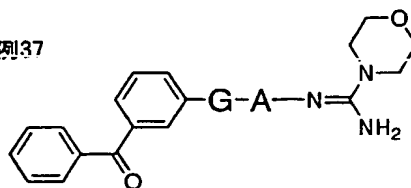
表 16

例36



| No. | -G- | -A- |
|-------|--------------------|-----|
| 36-01 | -CH ₂ - | |
| 36-02 | | |
| 36-03 | | |
| 36-04 | -CH ₂ - | |
| 36-05 | | |
| 36-06 | | |
| 36-07 | -CH ₂ - | |
| 36-08 | | |
| 36-09 | | |
| 36-10 | -CH ₂ - | |
| 36-11 | | |
| 36-12 | | |

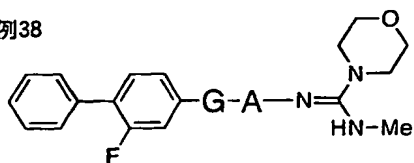
例37



| No. | -G- | -A- |
|-------|--------------------|-----|
| 37-01 | -CH ₂ - | |
| 37-02 | | |
| 37-03 | | |
| 37-04 | -CH ₂ - | |
| 37-05 | | |
| 37-06 | | |
| 37-07 | -CH ₂ - | |
| 37-08 | | |
| 37-09 | | |
| 37-10 | -CH ₂ - | |
| 37-11 | | |
| 37-12 | | |

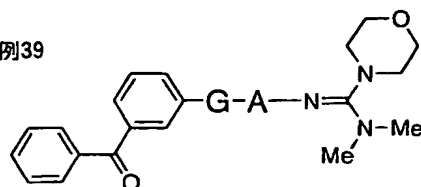
表 17

例38



| No. | -G- | -A- |
|-------|--------------------|-----|
| 38-01 | -CH ₂ - | |
| 38-02 | | |
| 38-03 | | |
| 38-04 | -CH ₂ - | |
| 38-05 | | |
| 38-06 | | |
| 38-07 | -CH ₂ - | |
| 38-08 | | |
| 38-09 | | |
| 38-10 | -CH ₂ - | |
| 38-11 | | |
| 38-12 | | |

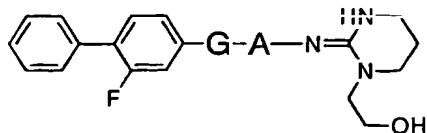
例39



| No. | -G- | -A- |
|-------|--------------------|-----|
| 39-01 | -CH ₂ - | |
| 39-02 | | |
| 39-03 | | |
| 39-04 | -CH ₂ - | |
| 39-05 | | |
| 39-06 | | |
| 39-07 | -CH ₂ - | |
| 39-08 | | |
| 39-09 | | |
| 39-10 | -CH ₂ - | |
| 39-11 | | |
| 39-12 | | |

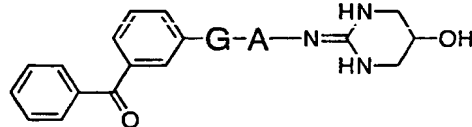
表 18

例40



| No. | -G- | -A- |
|-------|--------------------|-----|
| 40-01 | -CH ₂ - | |
| 40-02 | | |
| 40-03 | | |
| 40-04 | -CH ₂ - | |
| 40-05 | | |
| 40-06 | | |
| 40-07 | -CH ₂ - | |
| 40-08 | | |
| 40-09 | | |
| 40-10 | -CH ₂ - | |
| 40-11 | | |
| 40-12 | | |

例41



| No. | -G- | -A- |
|-------|--------------------|-----|
| 41-01 | -CH ₂ - | |
| 41-02 | | |
| 41-03 | | |
| 41-04 | -CH ₂ - | |
| 41-05 | | |
| 41-06 | | |
| 41-07 | -CH ₂ - | |
| 41-08 | | |
| 41-09 | | |
| 41-10 | -CH ₂ - | |
| 41-11 | | |
| 41-12 | | |

【実施例】

以下に実施例および参考例により本発明を説明するが、本発明はもとよりこれらに限定されるものではない。

実施例等において、使用する略号の意味は以下の通りである。

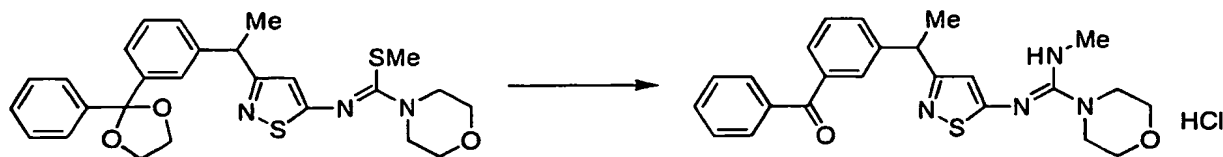
- 5 THF：テトラヒドロフラン
 DMSO：ジメチルスルホキシド
 DMF：ジメチルホルムアミド
 IPA：イソプロピルアルコール
 TFA：トリフルオロ酢酸
- 10 Et：エチル
 Me：メチル
 Bu-t：tert-ブチル
 Bz：ベンゾイル
 Boc：tert-ブトキシカルボニル

15

実施例 1

N'-{3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-5-イソチアゾリル}-N-メチル-4-モルホリンカルボキシイミド アミド 塩酸塩

20



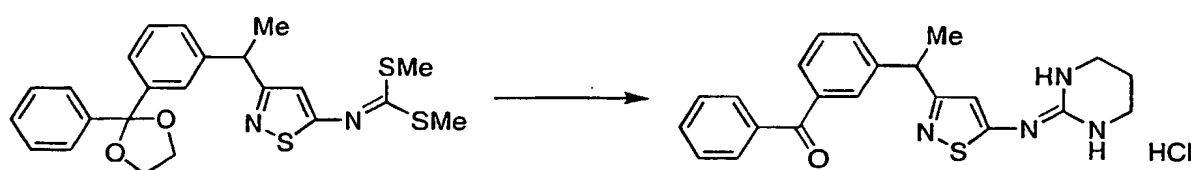
参考例 4 で得た化合物とメチルアミンから、実施例 7 および実施例 6 と同様の操作により目的物を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.70(d, 3H, J=6.6Hz), 3.15(br. s, 3H), 3.48(br. s, 4H), 3.70(br. s, 4H), 4.29(q, 1H, J=6.6Hz), 6.74(s, 1H), 7.38-7.52(m, 4H), 7.56-7

. 63(m, 2H), 7.7(br. s, 1H), 7.75-7.80(m, 2H), 9.52(br. s, 1H), 11.55(br. s, 1H).

実施例 2

5 フェニル(3-{1-[5-(テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデンアミノ)-3-イソチアゾリル]エチル}フェニル)メタノン 塩酸塩

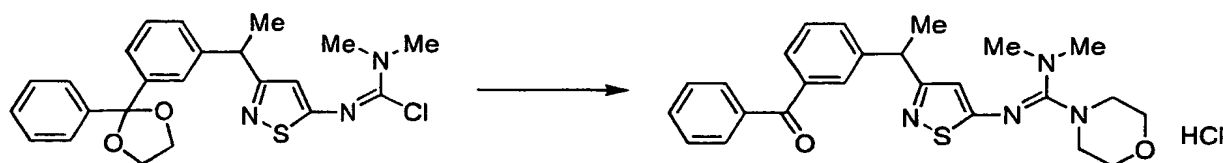


参考例 3 で得た化合物を用い、実施例 1 5 および実施例 6 と同様な操作により目的物を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.67(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 1.98(br. s, 2H), 3.45(br. s, 4H), 4.27(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 6.84(s, 1H), 7.36-7.41(m, 1H), 7.46-7.65(m, 6H), 7.75-7.77(m, 2H), 7.91(br. s, 2H), 11.44(br. s, 1H).

実施例 3

15 N'-{3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-5-イソチアゾリル}-N,N-ジメチル-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩



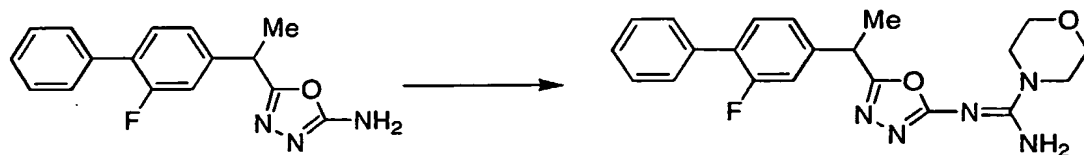
20 参考例 5 で得た化合物(4.00g)をモルホリン(40mL)に溶解し、100°Cで30分間かき混ぜた。エバポレータでモルホリンを留去した後、クロロホルムを加え、水洗、乾燥した後、エバポレータで濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィ(クロロホルム~クロロホルム/メタノール=96/4)で精製し、グアニジン(3.78g)を

得た。TFAを作用させ、アセタール保護基を除去したのち、エタノール溶液中、4 N-塩酸/ジオキサンで処理して目的物(2.95g)を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.72(d, 3H, J=7.2Hz), 3.07(br. s, 6H), 3.54(br. s, 4H), 3.87(br. s, 4H), 4.37(q, 1H, J=7.2Hz), 6.91(s, 1H), 7.38-7.54(m, 4H), 7.56-7.64(m, 2H), 7.71(br. s, 1H), 7.76-7.81(m, 2H).

実施例 4

N'-{5-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-4-モルホリンカルボキシイミドアミド



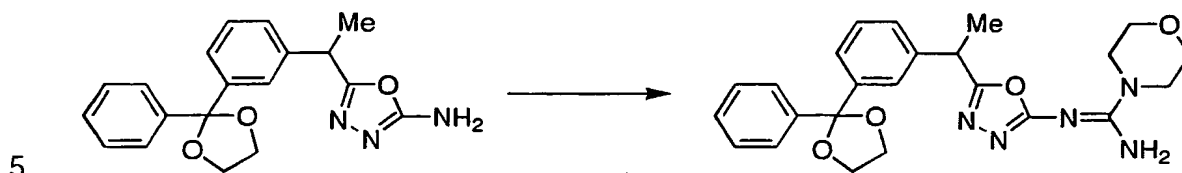
窒素雰囲気下、リチウムアミド(199mg)、トルエン(5ml)およびtert-ブタノール(2.5g)の混合物を80℃で30分加熱し、80℃で窒素を30分通気した。室温に戻し、参考例6で得た化合物(1.23g)、トルエン(5ml)、シアノモルホリン(486mg)およびtert-ブタノール(1g)の混合物を滴下した。これを80℃で3時間加熱後、5%食塩水を加え、クロロホルム抽出し、有機層を減圧濃縮した。残渣を再結晶(クロロホルム)して原料(369mg)を回収した。母液を減圧濃縮し、再結晶(エタノール/水)して目的物(839mg)を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.74(d, 3H, J=7.2Hz), 3.51-3.54(m, 4H), 3.72-3.75(m, 4H), 4.25(q, 1H, J=7.2Hz), 6.97(br-s, 2H), 7.10-7.18(m, 2H), 7.33-7.46(m, 4H), 7.50-7.53(m, 2H)

IR(KBr)[cm⁻¹]: 3364, 3204, 2978, 2863, 1652, 1583, 1537, 1499, 1485, 1451, 1422, 1377, 1292, 1271, 1227, 1161, 1121

実施例 5

N'-(5-{1-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]エチル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-モルホリンカルボキシイミドアミド



窒素雰囲気下、リチウムアミド(459mg)とトルエン(15ml)の混合物に、80℃でtert-ブタノール(1.48g)のトルエン((5ml)溶液を滴下した後、窒素を30分通気した。これに参考例7で得た化合物(3.37g)およびシアノモルホリン(1.12g)のトルエン(15ml)溶液を40分かけて滴下し、80℃で5時間攪拌した。水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層は水洗、乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム/メタノール=50/1)にて精製し、目的物(2.69g, 白色アモルファス)を得た。

10

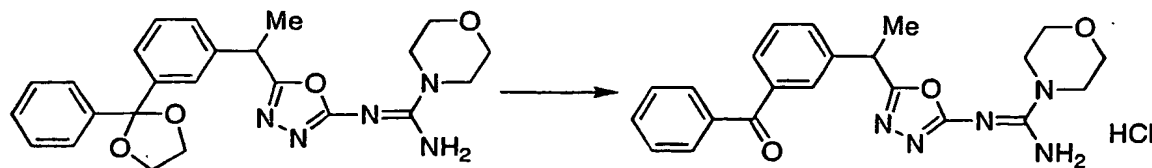
¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.68(d, 3H, J=7.3Hz), 3.49-3.52(m, 4H), 3.71-3.74(m, 4H), 4.04(s, 4H), 4.20(q, 1H, J=7.3Hz), 6.95(br-s, 2H), 7.23-7.36(m, 6H), 7.48-7.51(m, 3H)

15

実施例 6

N'-(5-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-モルホリンカルボキシイミド 塩酸塩

20



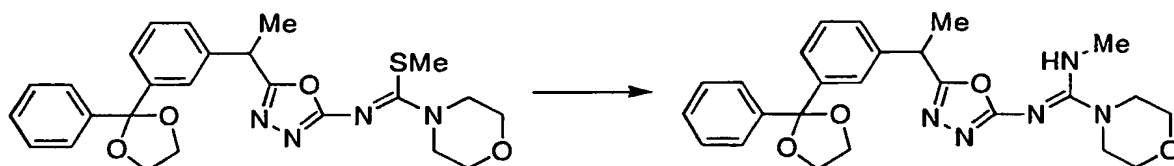
窒素雰囲気下、実施例5で得た化合物(2.53g)をTFA(10ml)に溶かし、水(2ml)

を加え、1日攪拌後、減圧濃縮し、トルエンを加えて濃縮することを二度繰り返した。得られた残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム/メタノール=100/1)にて精製し、粗生成物(1.89g)を得た。1N-塩酸/エーテル溶液で処理して目的物(1.48g)を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.71(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.59-3.62(m, 4H), 3.68(m, 4H), 4.39(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.51-7.56(m, 3H), 7.63-7.71(m, 3H), 7.76-7.79(m, 3H)

実施例 7

- 10 N-メチル-N'-(5-{1-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキサラン-2-イル)フェニル]エチル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-モルホリンカルボキシイミドアミド

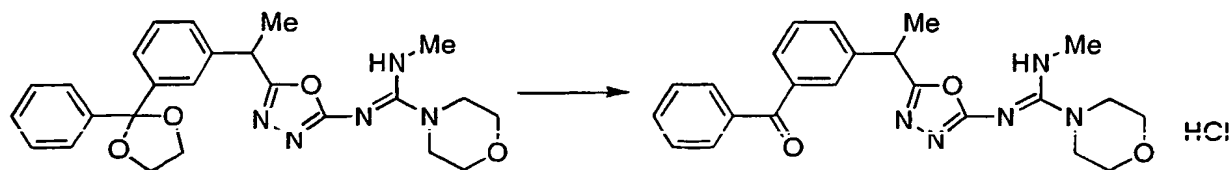


- 15 窒素雰囲気下、参考例 9 で得た化合物(2.94g)をTHF(12ml)に溶かし、室温で、40%メチルアミン水溶液(7.11g)を加え、80℃で5時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣にトルエンを加えて濃縮し、目的物(2.83g, 黄色液体)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.68(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 2.96(d, 3H, $J=5.0\text{Hz}$), 3.33-3.37(m, 4H), 3.73-3.76(m, 4H), 4.05(s, 4H), 4.21(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.16-7.37(m, 6H), 7.48-7.51(m, 3H), 8.39(br-d, 1H, $J=5.0\text{Hz}$)

実施例 8

N'-(5-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-メチル-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩

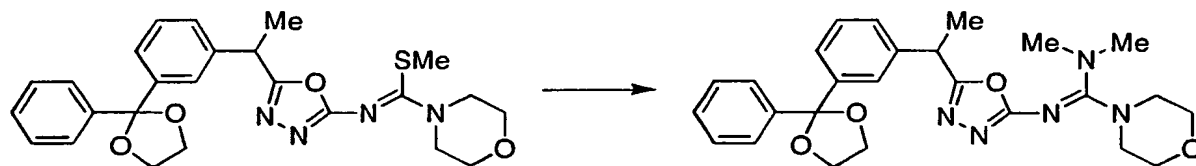


実施例 7 で得た化合物を用い、実施例 6 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.70(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 2.78(s, 3H), 3.40-3.36(m, 4H), 3.54-3.60(m, 4H), 4.37(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.51-7.58(m, 3H), 7.62-7.68(m, 3H), 7.76-7.79(m, 3H)

実施例 9

N,N-ジメチル-N'-(5-{1-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]エチル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-モルホリンカルボキシイミドアミド

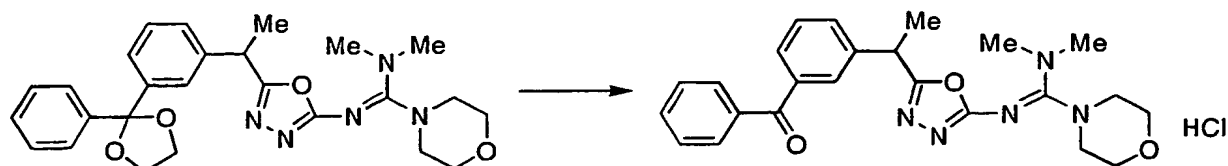


参考例 9 で得た化合物とジメチルアミンから、実施例 7 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.68(d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$), 2.76(s, 6H), 3.23-3.26(m, 4H), 3.65-3.68(m, 4H), 4.03(s, 4H), 4.17(q, 1H, $J=6.9\text{Hz}$), 7.24-7.36(m, 6H), 7.46-7.50(m, 3H)

実施例 10

N'-(5-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N,N-ジメチル-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩

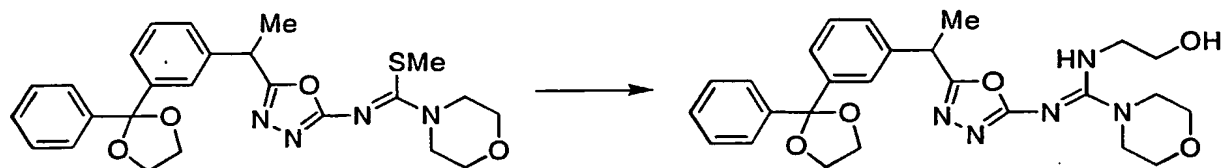


実施例 9 で得た化合物を用い、実施例 6 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.75(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 2.96(s, 6H), 3.29-3.34(m, 4H), 3.56-3.63(m, 4H), 4.45(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.51-7.60(m, 3H), 7.64-7.72(m, 3H), 7.77-7.81(m, 3H)

実施例 11

N-(2-ヒドロキシエチル)-N'-(5-{1-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]エチル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-モルホリンカルボキシイミドアミド

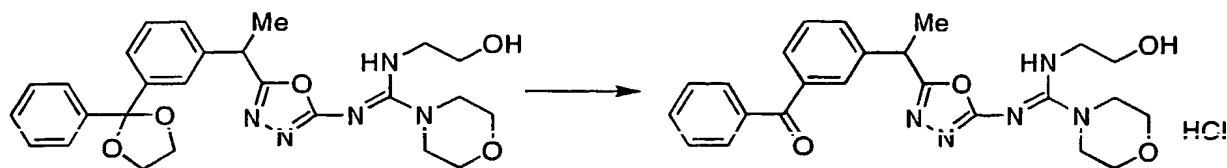


参考例 9 で得た化合物とエタノールアミンから、実施例 7 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.69(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.31-3.36(m, 2H), 3.43-3.46(m, 4H), 3.71-3.75(m, 6H), 4.05(s, 4H), 4.20(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 6.47-7.47(m, 1H), 7.22-7.38(m, 6H), 7.47-7.52(m, 3H)

実施例 12

N'-(5-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩

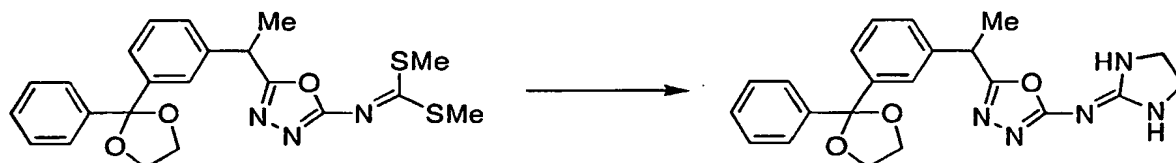


実施例 11 で得た化合物を用い、実施例 6 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 1.70(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.25-3.44(m, 6H), 3.51-3.63(m, 6H), 4.36(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.51-7.58(m, 3H), 7.62-7.71(m, 3H), 7.77-7.79(m, 3H)

実施例 13

N-(2-イミダゾリジニリデン)-5-{1-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]エチル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン

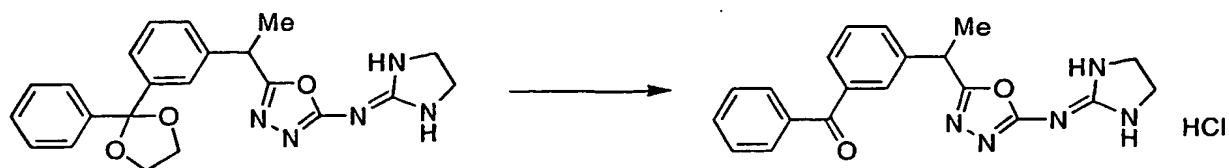


参考例 8 で得た化合物(2.97g)を THF(300ml)に溶かし、エチレンジアミン(404mg)の THF(5ml)溶液を加え、室温で13時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム/メタノール=1/0~100/1~50/1)にて精製し、目的物を(2.46g, 90%, 白色アモルファス)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.67(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 4.04(br-s, 4H), 4.20(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.22-7.36(m, 6H), 7.47-7.50(m, 3H)

実施例 14

(3-{1-[5-(2-イミダゾリジニリデンアミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]エチル}フェニル)(フェニル)メタノン 塩酸塩



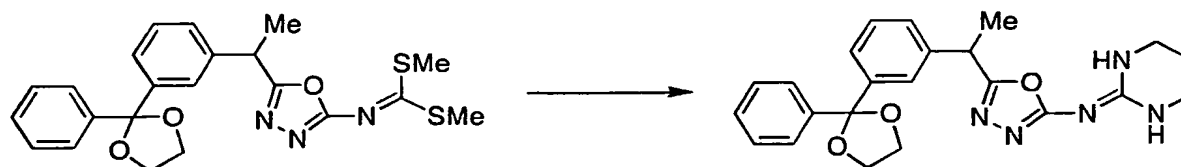
実施例 13 で得た化合物を用い、実施例 6 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ppm: 1.61(d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 3.59(s, 4H), 4.47(q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$), 7.52-7.74(m, 9H), 8.04(br-s, 2H)

5

実施例 15

5-{1-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]エチル}-N-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデン-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン



10

参考例 8 で得た化合物と 1,3-ジアミノプロパンから、実施例 13 と同様な操作により目的物を得た。

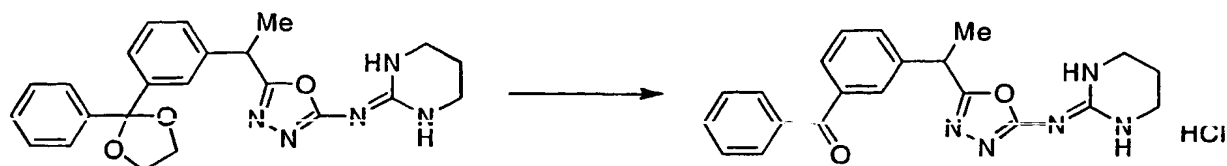
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.66(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 1.73-1.81(m, 2H), 3.22(br-s, 4H), 4.03(s, 4H), 4.16(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.17-7.34(m, 6H), 7.47-7.50(m, 3H)

15

実施例 16

フェニル(3-{1-[5-(テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデンアミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]エチル}フェニル)メタノン 塩酸塩

20



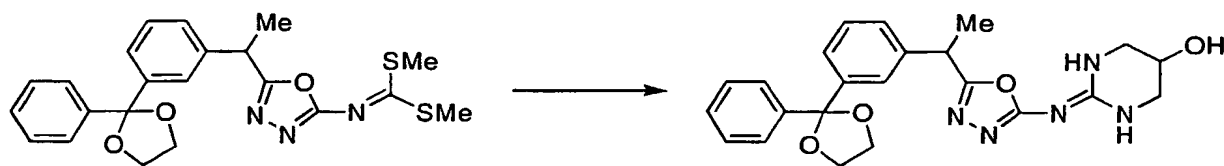
実施例 15 で得た化合物を用い、実施例 6 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ppm: 1.61(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 1.77-1.87(m, 2H), 3.28-3.36(m, 4H), 4.50(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.54-7.74(m, 9H), 8.48(br-s, 2H)

5

実施例 17

2-[(5-{1-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]エチル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)イミノ]ヘキサヒドロ-5-ピリミジノール



10

参考例 8 で得た化合物と 1,3-ジアミノ-2-プロパノールから、実施例 13 と同様な操作により目的物を得た。

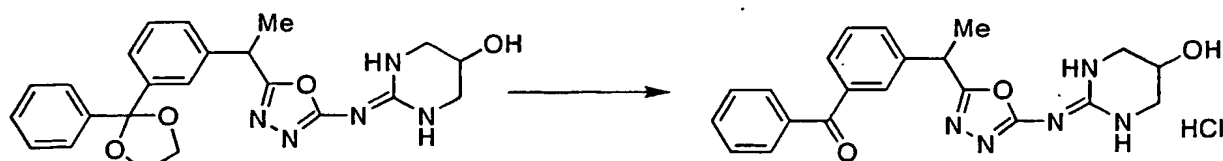
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ppm: 1.52(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.08-3.18(m, 2H), 3.29-3.38(m, 2H), 3.96(br-s, 5H), 4.23(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 5.19(d, 1H, $J=3.7\text{Hz}$), 7.15-7.18(m, 1H), 7.25-7.36(m, 5H), 7.40-7.43(m, 3H), 7.72(br-s, 2H)

15

実施例 18

[3-(1-{5-[(5-ヒドロキシテトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデン)アミノ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}エチル)フェニル](フェニル)メタノン 塩酸塩

20



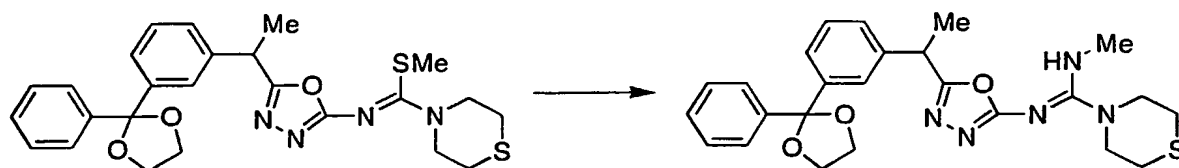
実施例 17 で得た化合物を用い、実施例 6 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 1.61(d, 3H, $J=7.3\text{Hz}$), 3.19-3.38(m, 4H), 4.01-4.07(m, 1H), 4.50(q, 1H, $J=7.3\text{Hz}$), 7.54-7.74(m, 9H), 8.41(br-s, 2H)

5

実施例 19

N-メチル-N'-(5-{1-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキサラン-2-イル)フェニル]エチル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-チオモルホリンカルボキシイミドアミド



10

参考例 10 で得た化合物とメチルアミンから、実施例 7 と同様な操作により目的物を得た。

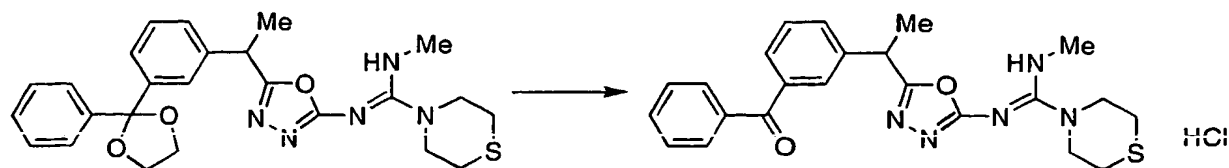
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.68(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 2.68-2.72(m, 4H), 2.93(d, 3H, $J=5.0\text{Hz}$), 3.59-3.63(m, 4H), 4.05(s, 4H), 4.21(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.21-7.37(m, 6H), 7.48-7.51(m, 3H), 8.33-8.41(m, 1H)

15

実施例 20

N'-(5-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-メチル-4-チオモルフォリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩

20



実施例 19 で得た化合物を用い、実施例 6 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ppm: 1.55(s, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 2.58-2.59(m, 4H),
2.63(d, 3H, $J=4.4\text{Hz}$), 3.68-3.70(q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$), 7.50-7.55(m, 3H), 7.60
5 -7.70(m, 6H), 8.80(br, 1H)

実施例 21

N,N-ジメチル-N'-(5-{1-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキサラン-2-イル)フェニル]エ
チル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-チオモルホリンカルボキシイミドア
10 ミド

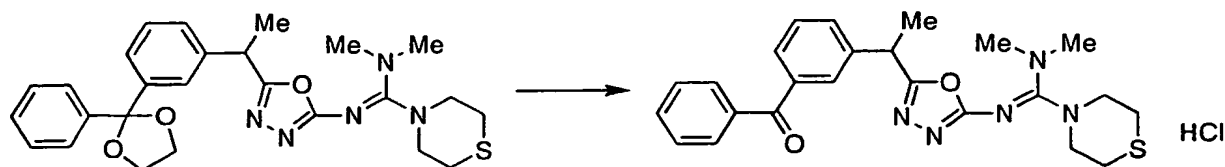


参考例 10 で得た化合物とジメチルアミンから、実施例 7 と同様な操作により
目的物を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.69(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 2.59(m, 4H), 2.76(s
, 6H), 3.45-3.48(m, 4H), 4.03(s, 4H), 4.20(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.22-7.37(m,
6H), 7.47-7.50(m, 3H)

実施例 22

20 N'-(5-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N,
N-ジメチル-4-チオモルフォリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩

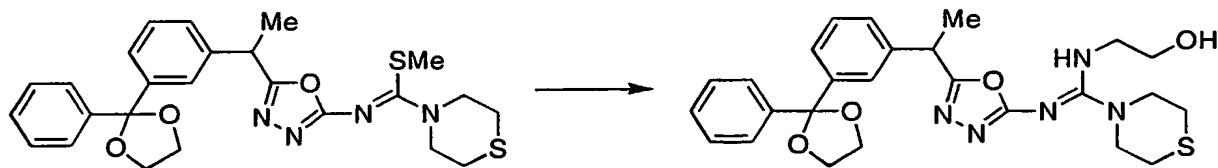


実施例 2 1 で得た化合物を用い、実施例 6 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ppm: 1.63(d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 2.61-2.63(m, 4H),
2.87(s, 6H), 3.42(br, 4H), 4.53(q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$), 7.54-7.59(m, 3H), 7.64
5 -7.74(m, 6H)

実施例 2 3

N-(2-ヒドロキシエチル)-N'-(5-{1-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキサラン-2-イル)
フェニル]エチル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-チオモルホリンカルボキ
10 シイミドアミド

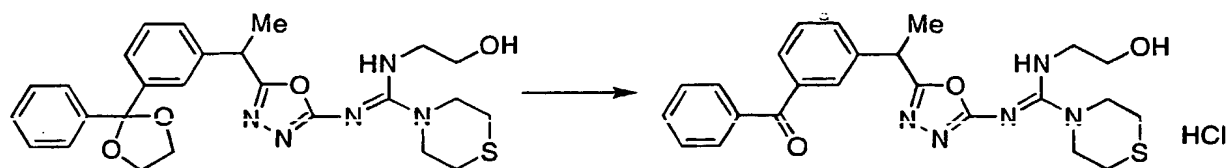


参考例 1 0 で得た化合物とエタノールアミンから、実施例 7 と同様な操作により目的物を得た。

15. $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.69(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 2.67-2.70(m, 4H), 3
.28-3.31(m, 4H), 3.68-3.76(m, 4H+2H), 4.05(s, 4H), 4.20(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$),
6.82-6.88(m, 1H), 7.21-7.37(m, 6H), 7.49-7.52(m, 3H)

実施例 2 4

20 N'-(5-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-
(2-ヒドロキシエチル)-4-チオモルフォリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩

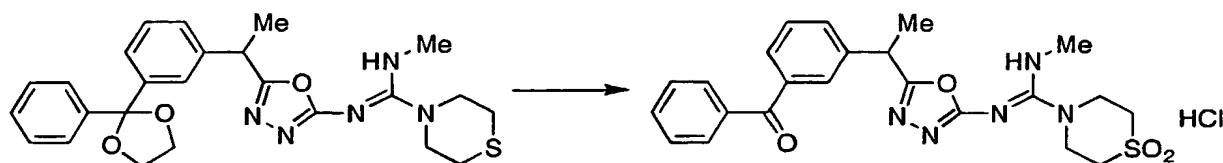


実施例 23 で得た化合物を用い、実施例 6 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ppm: 1.59(d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 2.61-2.62(m, 4H), 3.12-3.18(m, 2H), 3.43(t, 2H, $J=5.5\text{Hz}$), 3.70-3.71(m, 4H), 4.46(q, 1H, 7.1Hz), 7.54-7.58(m, 3H), 7.64-7.74(m, 6H), 8.70(br, 1H)

実施例 25

N' -{5-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}- N -メチル-4-チオモルフォリンカルボキシイミドアミド 1,1-ジオキシド 塩酸塩

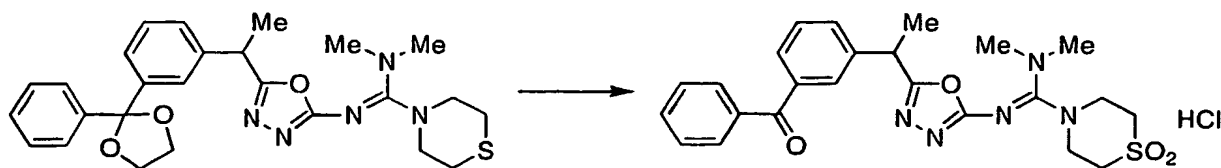


実施例 19 で得た化合物を用い、実施例 27 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ppm: 1.60(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 2.69(d, 3H, $J=4.4\text{Hz}$), 3.32(br, 4H), 3.91(br, 4H), 4.48(q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$), 7.56-7.59(m, 3H), 7.65-7.74(m, 6H), 9.09(br, 1H)

実施例 26

N' -{5-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}- N , N -ジメチル-4-チオモルフォリンカルボキシイミドアミド 1,1-ジオキシド 塩酸塩

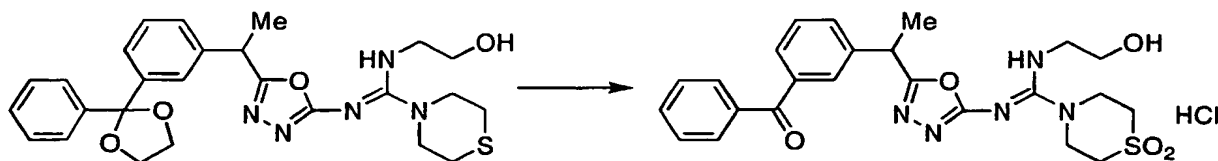


実施例 2 1 で得た化合物を用い、実施例 2 7 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ppm: 1.62(d, 3H, $J=7.2\text{H}$), 2.87(s, 6H), 3.27(br, 4H), 3.65(br, 4H), 4.51(q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$), 7.54-7.58(m, 3H), 7.63(m, 6H)

実施例 2 7

N' -{5-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}- N -(2-ヒドロキシエチル)-4-チオモルフォリンカルボキシイミド 1,1-ジオキシド 塩酸塩

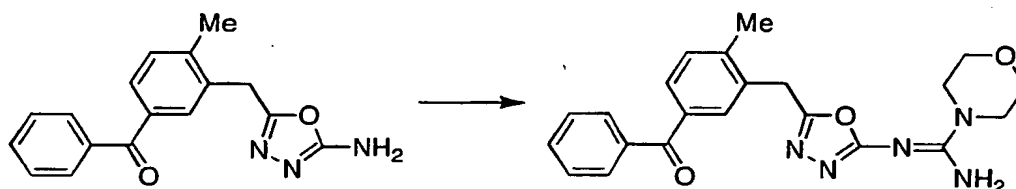


窒素雰囲気下、実施例 2 3 で得た化合物(2.08g)をメタノール(35ml)に溶かし、 0°C でオキシジン(3.26g)の水(15ml)溶液を5分かけて滴下し、室温に戻して3.5時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルム抽出し、5%食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をTFA(10ml)に溶かし、 0°C で水(0.5ml)を加え、室温に戻して30分攪拌後、減圧濃縮し、クロロホルムを加え、飽和重曹水で中和した。有機層を5%食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム/メタノール=1/0~100/1~50/1)にて精製し、粗目的物(2.01g, 99%, 白色アモルファス)を得た。1N-塩酸/エーテルで処理して目的物(1.99g, 白色晶, 92%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 1.60(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.12-3.23(m, 2H), 3.29(br, 4H), 3.45(t, 2H, $J=5.5\text{Hz}$), 3.88(br, 4H), 4.47(q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$), 7.55-7.58(m, 3H), 7.64-7.75(m, 6H), 8.90(br, 1H)

5 実施例 2 8

N'-[5-(5-ベンゾイル-2-メチルベンジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-4-モルホリンカルボキシイミドアミド



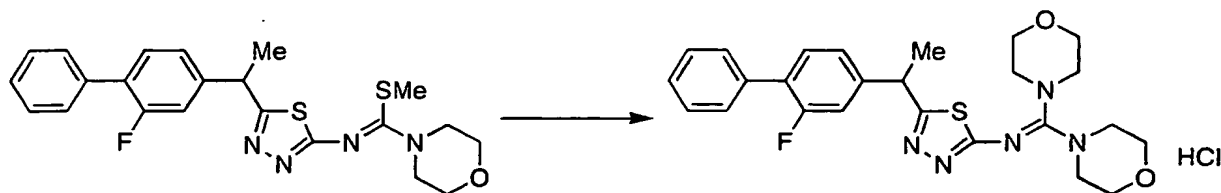
- 10 窒素雰囲気下、リチウムアミド (16mg) のトルエン溶液 (2ml) に 80°C 下、tert-ブチルアルコール (51mg) のトルエン溶液 (2ml) を加えた後、参考例 16 で得た化合物 (0.10g)、シアノモルホリン (38mg) のトルエン懸濁液 (3ml) をゆっくりと滴下し、3時間加温した。室温に冷却後、反応液を水 (20ml) にあけ、酢酸エチル (20ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=20:1) で精製し、目的物 (78mg) を得た。
- 15

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.46 (s, 3H), 3.52 (t, 4H, $J=5.0\text{ Hz}$), 3.73 (t, 4H, $J=5.0\text{ Hz}$), 4.11 (s, 2H), 6.96 (brs, 2H), 7.28 (d, 1H, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.44-7.63 (m, 4H), 7.74-7.79 (m, 3H).

20

実施例 2 9

N-[ジ(4-モルホリニル)メチレン]-5-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,3,4-チアジアゾール2-アミン 塩酸塩

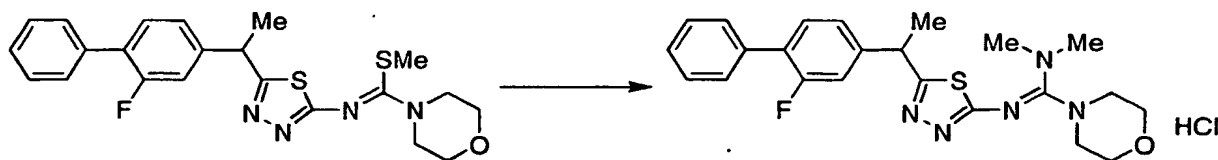


参考例 19 で得られた化合物とモルホリンから、実施例 42 と同様な操作により目的物を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.81(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.55(br, 8H), 3.88(br, 8H), 4.46(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.06-7.18(m, 2H), 7.34-7.56(m, 6H)

実施例 30

N' -{5-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル) エチル]-1,3,4-チアジアゾール2-イル}-N,N-ジメチル-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩



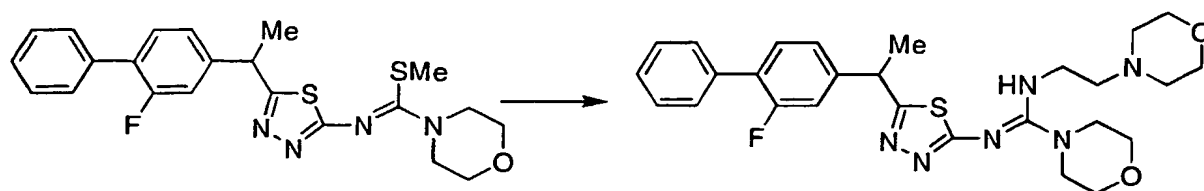
参考例 19 で得られた化合物とジメチルアミンから、実施例 42 と同様な操作により目的物を得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.80(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 2.99(s, 6H), 3.38-3.48(m, 4H), 3.77-3.84(m, 4H), 4.47(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.08-7.19(m, 2H), 7.33-7.56(m, 6H)

実施例 31

- 20 N' -{5-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル) エチル]-1,3,4-チアジアゾール2-イル}-N-[2-(4-モルホリニル) エチル]-4-モルホリンカルボキシイミドアミド

ド



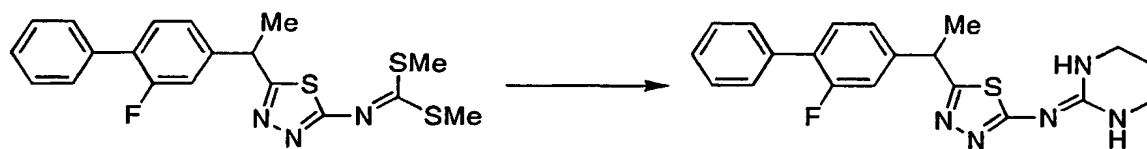
参考例 19 で得られた化合物と 4-(2-アミノエチル)モルホリンから、実施例 3
5 9 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.78(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 2.41-2.48(m, 4H), 2.54(t, 2H, $J=6.3\text{Hz}$), 3.30(brq, 2H, $J=6.3\text{Hz}$), 3.33-3.40(m, 4H), 3.63-3.76(m, 8H), 4.46(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.08-7.20(m, 2H), 7.35-7.54(m, 6H), 8.74(br, 1H)

10

実施例 3 2

N-{5-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル) エチル]-1,3,4-チアジアゾール2-イル}-N-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデンアミン



15

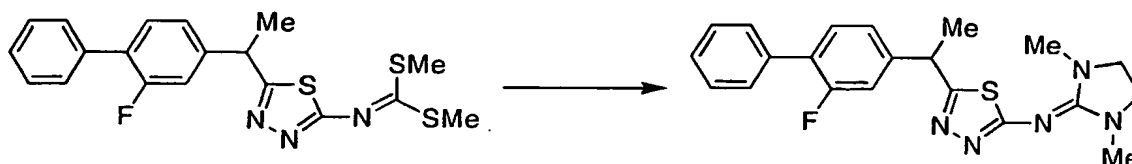
参考例 18 で得られた化合物と 1,3-ジアミノプロパンから、実施例 4 4 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.76(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 1.95(m, 1H), 3.37-3.44(m, 4H), 4.39(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.08-7.18(m, 2H), 7.32-7.55(m, 6H)

20

実施例 3 3

N-(1,3-ジメチル-2-イミダゾリジニリデン)-N-{5-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-yl) エチル]-1,3,4-チアジアゾール2-イル}アミン

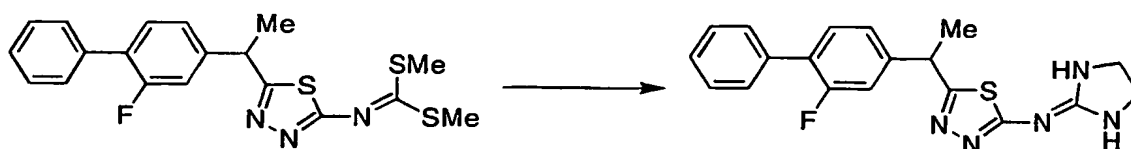


- 5 参考例 18 で得られた化合物と N,N'-ジメチルエチレンジアミンから、実施例 44 と同様な操作により目的物を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.77(d, 3H, J=7.2Hz), 2.83(s, 6H), 3.46(s, 4H), 4.45(q, 1H, J=7.2Hz), 7.10-7.21(m, 2H), 7.32-7.57(m, 6H)

10 実施例 34

5-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル) エチル]-N-(2-イミダゾリジニリデン)-1,3,4-チアジアゾール2-アミン

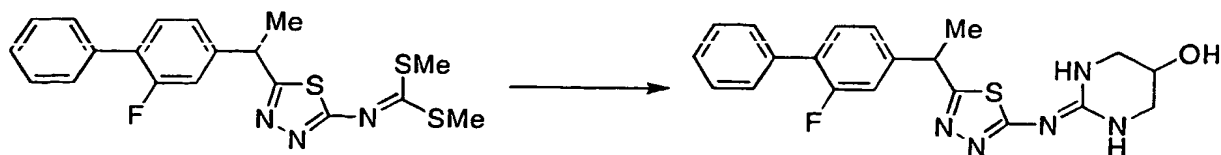


- 15 参考例 18 で得られた化合物とエチレンジアミンから、実施例 44 と同様な操作により目的物を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.77(d, 3H, J=7.2Hz), 3.69(br, 4H), 4.43(q, 1H, J=7.2Hz), 7.08-7.18(m, 2H), 7.32-7.55(m, 6H)

20 実施例 35

2-({5-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル) エチル]-1,3,4-チアジアゾール2-イル}イミノ)ヘキサヒドロ-5-ピリミジノール

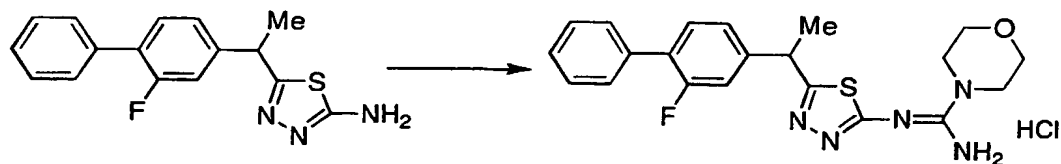


参考例 18 で得られた化合物と 1,3-ジアミノ-2-ヒドロキシプロパンから実施例 44 と同様な操作により目的物を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ppm: 1.63(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.07-3.17(m, 2H), 3.28-3.37(m, 2H), 3.94(m, 1H), 4.46(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 5.18(d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 7.18-7.26(m, 2H), 7.35-7.55(m, 6H), 8.06(br, 2H)

実施例 36

- 10 N' -{5-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,3,4-チアジアゾール2-イル}-4-モルホリンカルボキシイミド アミド 塩酸塩



- 15 60%-水素化ナトリウム(0.54g)のTHF(10ml)懸濁液に、参考例 17 で得た化合物(2g)のTHF(50ml)溶液を 0°C で加えた。15分後、シアノモルホリン(0.98ml)を加え1時間攪拌後、室温に戻し終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムで精製し、粗目的物(1.7g)を得た。これをジオキサン(15ml)に溶かした後、4N-塩酸/ジオキサン溶液で処理して、目的物(1.1g)を得た。

- 20 融点: $199 - 202^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.79(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.78-3.89(m, 8H), 4.51(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.04-7.16(m, 2H), 7.33-7.53(m, 6H)

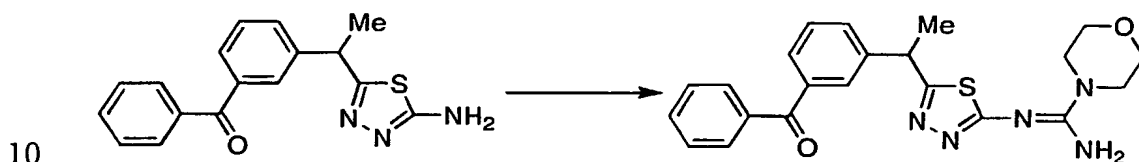
IR(KBr)[cm^{-1}]: 3440, 3215, 3096, 2856, 1652, 1620, 1540, 1471, 1120, 698

元素分析(%) : 計算値: C, 51.31; H, 5.17; N, 15.63; Cl, 7.91, 実測値: C, 56.30; H, 5.21; N, 15.72; Cl, 8.11

5

実施例 3 7

N' - {5-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,3,4-チアジアゾール2-イル}-4-モルホリンカルボキシイミドアミド

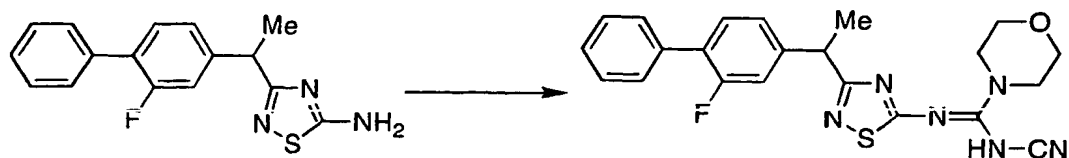


60%-水素化ナトリウム(0.54g)のTHF(20ml)懸濁液に、参考例 2 2 で得た化合物(2g)のTHF(15ml)溶液を0°Cで加えた。30分後、シアノモルホリン(0.99ml)を加え30分攪拌後、室温に戻し二日間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムで精製し、粗目的物(2.0g)を得た。IPAから再結晶を行い、目的物(1.5g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.78(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.47-3.55(m, 4H), 3.70-3.78(m, 4H), 4.47(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.39-7.69(m, 6H), 7.76-7.82(m, 3H)

20 実施例 3 8

N-シアノ-N' - {3-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,2,4-チアジアゾール5-イル}-4-モルホリンカルボキシイミドアミド

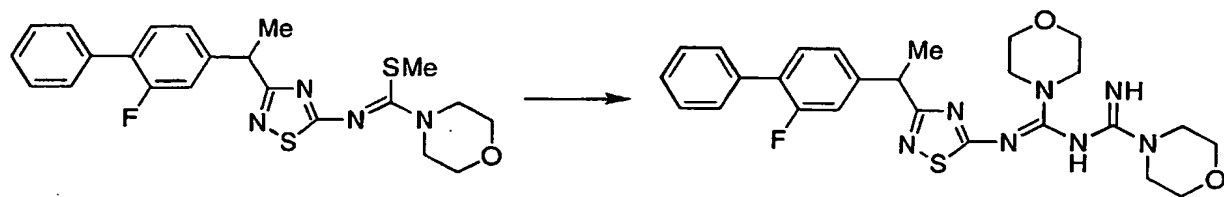


参考例 25 で得られた化合物 (2.0g) を THF (10mL) に溶かし、室温で水素化ナトリウム (536mg, 60% in oil) を加え、続いて参考例 56 で得た化合物 (2.48g) を加え、1時間かき混ぜた。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水中にあげ、酢酸エチルで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥した後、エバポレータで濃縮した。残さをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、無色固体の目的物 (1.87g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.71(d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 3.68-3.78(m, 8H), 6.11(q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$), 6.64(br, 1H), 7.11-7.24(m, 2H), 7.32-7.53(m, 6H)

実施例 39

N' -{3-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,2,4-チアジアゾール5-イル}-N-[(4-モルホリニル)メチル]-4-モルホリンカルボキシイミドアミド



参考例 27 で得られた化合物 (2.35g) を塩化メチレン (25mL) に溶かし、室温で塩化スルフリル (1.29mL) を加え、30分間かき混ぜた。溶媒と過剰の塩化スルフリルをエバポレータで減圧留去し、残さを再び塩化メチレン (25mL) に溶かし、室温でモルホリノホルムアミジン (5.77g) を加え、13時間かき混ぜた。反応混合物を飽和食塩水中にあげ、酢酸エチルで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥した後、エバポレータで濃縮した。残さをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ

(クロロホルム/メタノール=99/1-33/1) で精製して、無色固体の目的物 (1.70g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.72(d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 3.54-3.76(m, 16H), 4.33(q, 1H, $J=7.0\text{Hz}$), 4.69(br, 2H), 7.13-7.51(m, 8H)

5

実施例 4 0

N' -{3-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,2,4-チアジアゾール5-イル}- N,N -ジメチル-4-モリホリンカルボキシイミドアミド



10

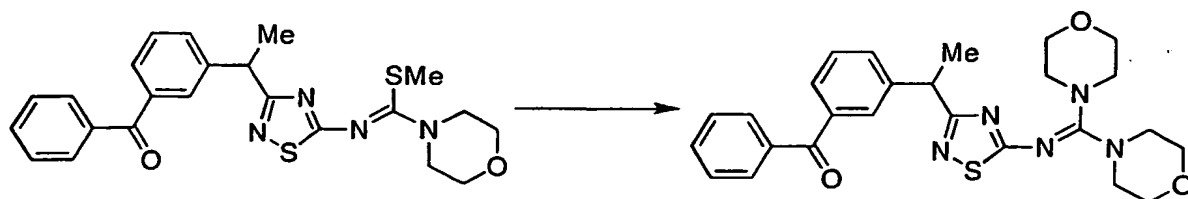
参考例 2 7 で得られた化合物とジメチルアミンから、実施例 3 9 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.74(d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 2.80(s, 6H), 3.21-3.25(m, 4H), 3.65-3.68(m, 4H), 4.31(q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$), 7.16-7.22(m, 2H), 7.31-7.47(m, 4H), 7.51-7.54(m, 2H)

15

実施例 4 1

{3-[1-(5-{[ジ(4-モルホリニル)メチレン]アミノ}-1,2,4-チアジアゾール3-イル)エチル]フェニル}(フェニル)メタノン



20

参考例 3 1 で得られた化合物とモルホリンから、実施例 3 9 と同様な操作により目的物を得た。

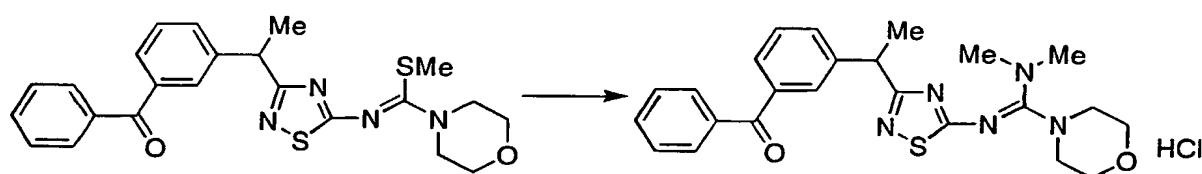
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.75(d, 3H 7.1Hz), 3.18-3.20(m, 8H), 3.60-3.63(m, 8H), 4.36(q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$), 7.37-7.63(m, 6H), 7.78-7.86(m, 3H)

5

実施例 4 2

N' -{3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,2,4-チアジアゾール5-イル}- N,N -ジメチル-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩

10



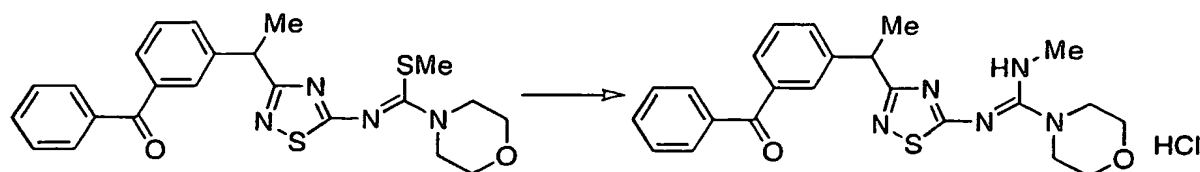
参考例 3 1 で得られた化合物 (2.71g) を塩化メチレン (12mL) に溶かし、 0°C で塩化スルフリル (1.44mL) を加え、室温で30分間かき混ぜた。溶媒と過剰の塩化スルフリルをエバポレータで減圧留去し、残さを再び塩化メチレン (12mL) に溶かし、室温で40%ジメチルアミン水溶液 (7.52mL) を加え、1時間かき混ぜた。

15 反応混合物を飽和食塩水中にあけ、酢酸エチルで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥した後、エバポレータで濃縮した。残さをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (酢酸エチル) で精製して、黄色アモルファス状の粗目的物 (2.02g) を得た。1M-塩酸/エーテル溶液で処理して、無色固体の目的物 (1.80g) を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 1.66(d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 2.90(s, 6H), 3.34-3.36(m, 4H), 3.62-3.63(m, 4H), 4.46(q, 1H, $J=7.0\text{Hz}$), 7.48-7.71(m, 9H)

実施例 4 3

N' -{3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,2,4-チアジアゾール5-イル}- N -メチル-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩

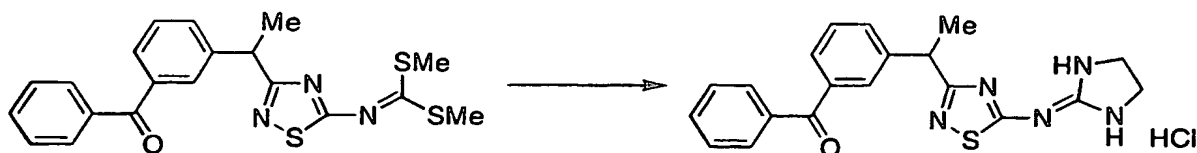


参考例 3 1 で得られた化合物とメチルアミンから、実施例 4 2 と同様な操作により目的物を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ppm: 1.62(d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$), 2.78(d, 3H, $J=4.4\text{Hz}$), 3.38-3.40(m, 4H), 3.57-3.59(m, 4H), 4.41(q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$), 7.49-7.72(m, 9H), 9.01(br, 1H)

実施例 4 4

- 10 (3-{1-[5-(2-イミダゾリジニリデンアミノ)-1,2,4-チアジアゾール3-イル]エチル}フェニル)(フェニル1)メタノン 塩酸塩



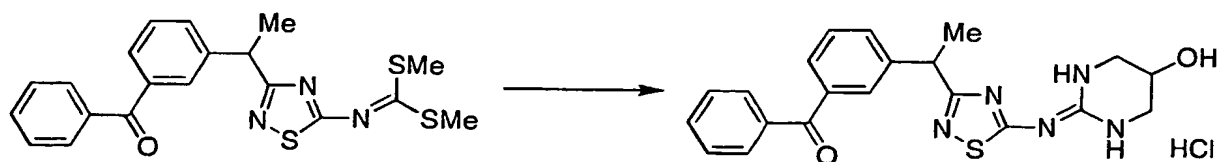
- 15 参考例 3 0 で得られた化合物 (2.00g) をエタノール (50mL) に溶かし、室温でエチレンジアミン (0.65mL) を加え、2時間かき混ぜた。反応混合物をエバポレータで濃縮し、残さを飽和食塩水中にあげ、酢酸エチルで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥した後、エバポレータで濃縮した。残さをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (酢酸エチル) で精製して、無色固体の粗目的物 (1.32g) を得た。
20) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ppm: 1.67(d, 3H, $J=7.3\text{Hz}$), 3.72(s, 4H), 4.49(q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$), 7.47-7.74(m, 9H), 8.98(br, 2H)

実施例 4 5

[3-(1-{5-[(5-ヒドロキシテトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデン)アミノ]-1,2,4-チアゾール3-イル}エチル)フェニル](フェニル)メタノン 塩酸塩

5



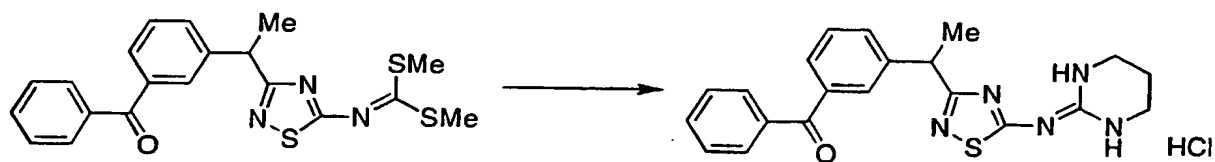
参考例 30 で得られた化合物と1,3-ジアミノ-2-ヒドロキシプロパンから、実施例 4 4 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ppm: 1.66(d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 3.29-3.90(m, 4H),
10 4.12(br, 1H), 4.53(q, 1H, $J=7.0\text{Hz}$), 7.48-7.73(m, 9H), 9.10(br, 2H)

実施例 4 6

フェニル(3-{1-[5-(テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデンアミノ)-1,2,4-チアゾール3-イル]エチル}フェニル)メタノン 塩酸塩

15

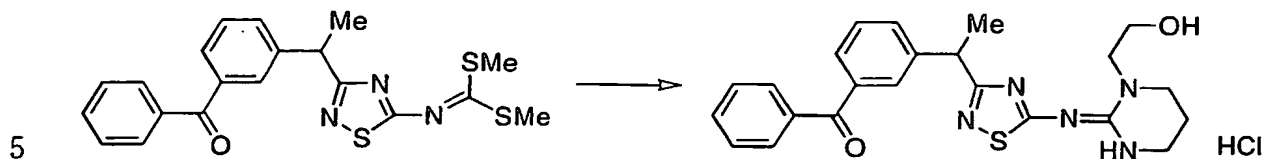


参考例 30 で得られた化合物と1,3-ジアミノプロパンから、実施例 4 4 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ppm: 1.65(d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$), 1.87(br, 2H), 3.39
20 (br, 4H), 4.52(q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$), 7.47-7.74(m, 9H), 9.17(br, 2H)

実施例 4 7

[3-(1-{5-[(1-(2-ヒドロキシエチル)テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデン)ア
ミノ]-1,2,4-チアジアゾール3-イル}エチル)フェニル](フェニル)メタノン 塩酸
塩

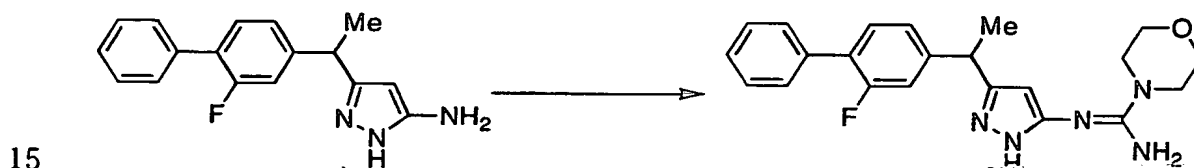


参考例 30 で得られた化合物と 2-ヒドロキシエチルアミノプロピルアミンから、実施例 44 と同様な操作により目的物を得た。

¹H-NMR(300MHz, d₆-DMSO) δ ppm: 1.64(d, 3H, J=7.1Hz), 1.92(br, 2H), 3.38-3.72(m, 8H), 4.49 (q, 1H, J=7.1Hz), 7.48-7.74(m, 9H), 9.68(br, 1H)

实施例 48

N'-{3-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1H-ピラゾール-5-イル}-4-モルホリンカルボキシイミドアミド



参考例 3 2 で得た化合物を用い、実施例 4 と同様な操作により目的物を得た。

熔点: 175 - 176°C

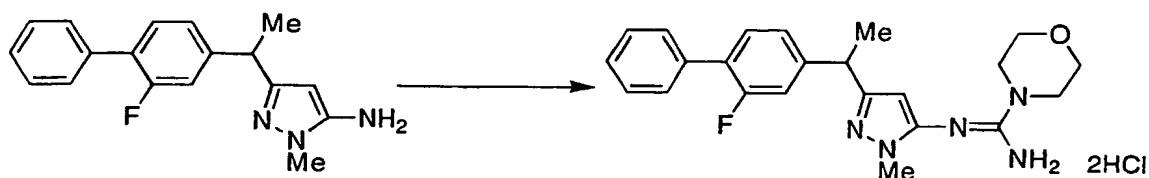
¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.69(d, 3H, J=7.3Hz), 3.69-3.81(8H, m), 4.23(q, 1H, J=7.3Hz), 5.78(s, 1H), 5.79(br-s, 1H), 7.06-7.17(m, 2H), 7.32-7.54(m, 6H)

IR(KBr)[cm⁻¹]: 3306, 3067, 2857, 1653, 1602, 1546, 1483, 1443, 1415, 1371, 1266, 1112, 1069, 990, 971, 915, 890, 832, 769, 742, 698

実施例 4 9

N' - {3-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル} -4-モルホリンカルボキシイミドアミド 二塩酸塩

5



参考例 3 3 で得た化合物を用い、実施例 3 6 と同様な操作により目的物を得た。

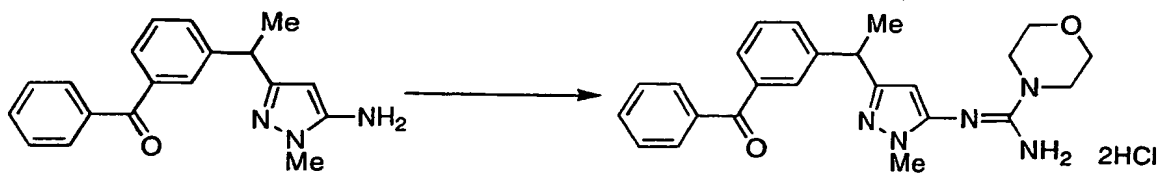
融点: 175 - 179°C

10 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ppm: 1.56(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.53-3.60(m, 4H), 3.63(s, 3H), 3.64-3.72(m, 4H), 4.14(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 6.13(s, 1H), 7.18-7.25(m, 2H), 7.34-7.53(m, 6H), 8.00(br-s, 2H), 9.98(br-s, 1H)

IR(KBr)[cm^{-1}]: 3416, 3084, 2973, 1668, 1618, 1534, 1419, 1115, 699

15 実施例 5 0

N' - {3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル} -4-モルホリンカルボキシイミドアミド 二塩酸塩



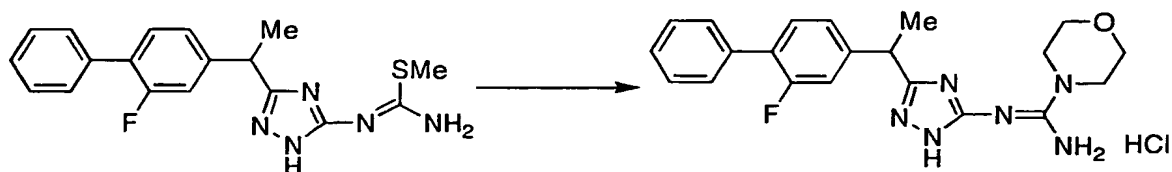
20 参考例 3 5 で得た化合物を用い、実施例 4 8 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ppm: 1.56(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.51-3.57(m, 4H), 3

.62(s, 3H), 3.64-3.70(m, 4H), 4.18(q, 1H, J=7.2Hz), 6.07(s, 1H), 7.44-7.74(m, 9H), 7.97(br-s, 2H), 9.86(br-s, 1H)

実施例 5 1

- 5 N'-{3-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩



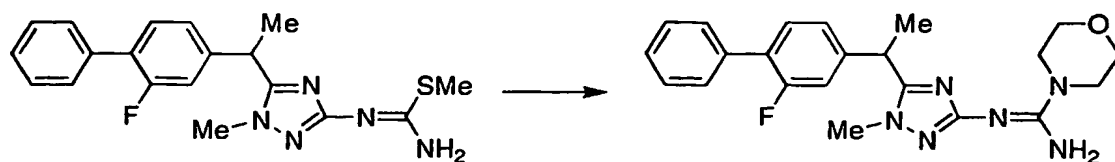
参考例 3 9 で得た化合物を用い、実施例 5 2 と同様な操作により粗目的物を得、

- 10 1N-塩化水素／エーテル溶液で処理し、目的物を得た。

¹H-NMR(300MHz, d₆-DMSO) δ ppm: 1.66(d, 3H, J=7.2Hz), 3.50-3.70(m, 8H), 4.44(m, 1H), 7.20-7.55(m, 8H), 8.78(br, 2H), 10.92(br, 1H), 14.26(br, 1H)

15 実施例 5 2

N'-{3-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}-4-モルホリンカルボキシイミドアミド



- 20 参考例 4 0 で得た化合物 (1.6g) を DMF(30ml) に溶かし、モルホリン (3.8ml) を加えた後、20時間120℃で加熱した。反応液を水中に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマト (クロロ

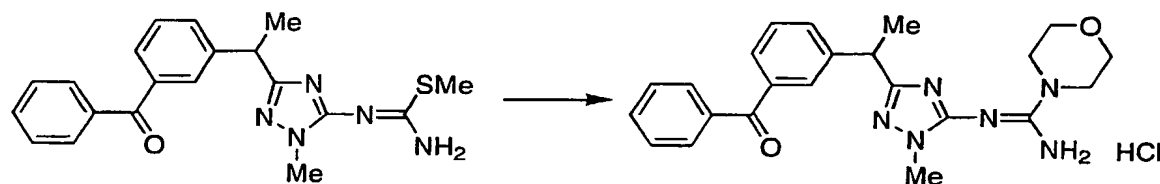
ホルム：メタノール=20：1)で精製し、目的物(0.9g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.74(d, 3H, 7.2Hz), 3.52-3.57(m, 4H), 3.56(s, 3H), 3.72-3.77(m, 4H), 4.15(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 6.53(br, 2H), 7.00-7.08(m, 2H), 7.32-7.54(m, 6H)

5

実施例 5 3

N' -{3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩



10

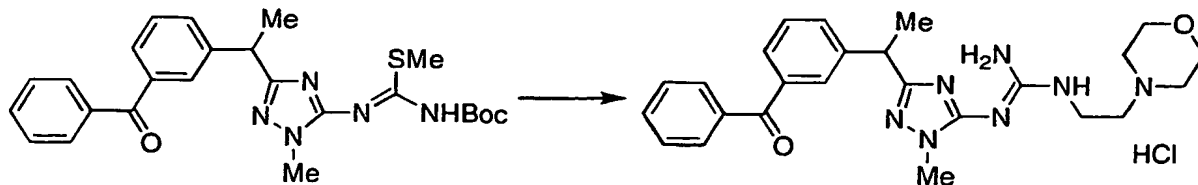
参考例 4 6 で得た化合物を用い、実施例 6 6 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.74(br, 3H), 3.74(br, 11H), 4.53(br, 1H), 7.34-7.86(m, 9H)

15

実施例 5 4

N' -{3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}-N-[2-(4-モルホリニル)エチル]グアニジン 塩酸塩



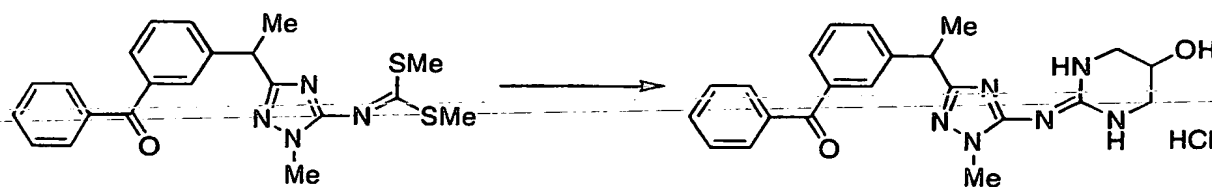
20

参考例 4 7 で得た化合物 (1.33g) をアセトニトリル (15ml) に溶かし、トリエチルアミン (0.46ml)、アミノエチルモルホリン (0.84ml) 加えた。0°C に冷

- 却後、硝酸銀 (0.82g) のアセトニトリル (5ml) 溶液を滴下した。5分後室温に昇温し6時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、濃縮後、残渣に酢酸エチル、水を加え、分液、抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水で洗浄、乾燥後、濃縮し、粗目的物 (1.4g) を得た。これを塩化メチレン (10ml) に溶かし、室温でTFA (3ml) を滴下した。一晩放置後、反応液を濃縮し、クロロホルム、飽和炭酸水素化ナトリウム水溶液を加え、分液、抽出した。有機層を乾燥後濃縮し、残渣をシリカゲルクロマト (クロロホルム：メタノール=20：1～10：1) で精製し、粗目的物 (1.12g) を得た。1 N-塩化水素／エーテル溶液で処理し、目的物 (1.13g) を得た。
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 1.59(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.00-4.00(m, 15H), 4.28(brq, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.46-7.75(m, 9H)

実施例 5 5

- 15 [3-(1-{5-[(5-ヒドロキシテトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデン) アミノ]-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}エチル)フェニル](フェニル)メタノン 塩酸塩

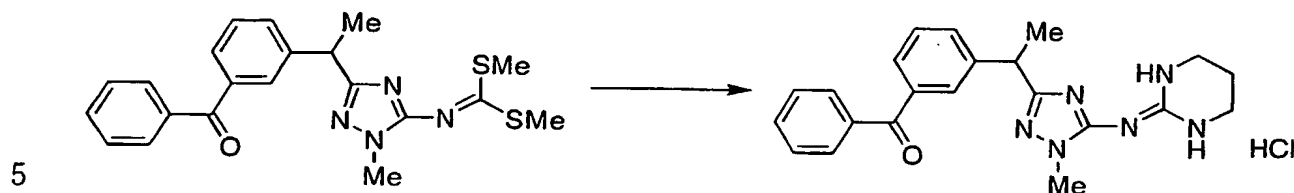


- 20 参考例 4 8 で得た化合物と1,3-ジアミノ-2-ヒドロキシプロパンから、実施例 4 4 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.64(d, 3H, $J=7.3\text{Hz}$), 3.46-3.68(m, 4H), 3.89(s, 3H), 4.16(q, 1H, $J=7.3\text{Hz}$), 4.36(m, 1H), 7.34-7.50(m, 4H), 7.54-7.62(m, 2H), 7.74-7.84(m, 3H)

実施例 5 6

(3-{1-[1-メチル-5-(テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデンアミノ)-1H-1,2,4-
 トリアゾール-3-イル}エチル)フェニル](フェニル)メタノン 塩酸塩



参考例 4 8 で得た化合物と 1,3-ジアミノプロパンから、実施例 4 4 と同様な操作により目的物を得た。

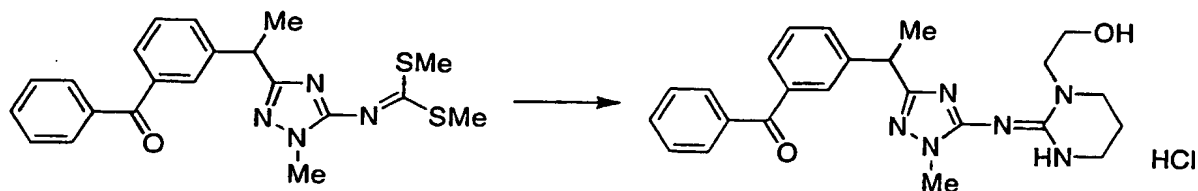
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.65(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 2.02(m, 2H), 3.44-3.60(m, 4H), 3.94(s, 3H), 4.16(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.38(t, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.43-7.62(m, 5H), 7.74-7.87(m, 3H), 9.19(br, 1H), 9.77(br, 1H)

10

実施例 5 7

[3-(1-{5-[(2E)-1-(2-ヒドロキシエチル)テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデン]アミノ}-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}エチル)フェニル](フェニル)メタノン 塩酸塩

15



参考例 4 8 で得た化合物と 2-(2-アミノエチルアミノ)エタノールから、実施例 4 4 と同様な操作により目的物を得た。

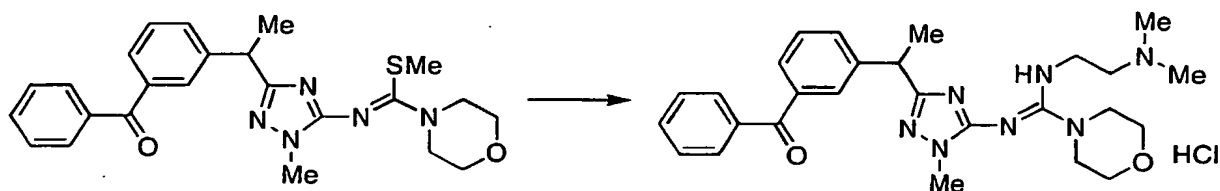
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.63(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 2.07(m, 2H), 3.45-3.55(m, 4H), 3.68-3.80(m, 7H), 3.83-3.90(m, 4H), 4.23(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.3

20

2-7.58(m, 6H), 7.70-7.80(m, 3H), 9.31(br, 1H)

実施例 5 8

5 N' - {3 - [1 - (3 - ベンゾイルフェニル) エチル] - 1 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 -
イル} - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 4 - モルホリンカルボキシイミド アミド 塩
酸塩

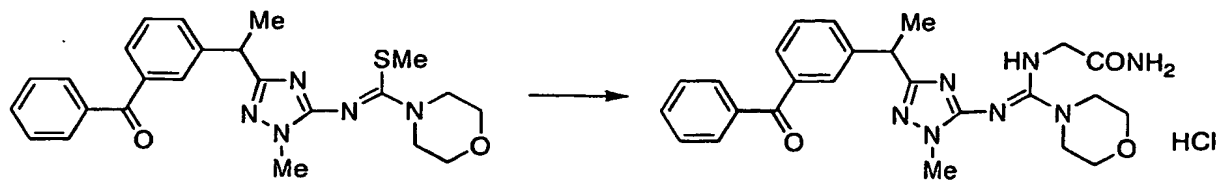


10 参考例 4 9 で得た化合物と 2-ジメチルアミノエチルアミンから、実施例 4 2 と
 同様な操作により目的物を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.75(d, 3H, J=7.3Hz), 2.95(brs, 6H), 3.20-
 3.60(m, 13H), 3.72-3.94(m, 2H), 4.27(q, 1H, J=7.3Hz), 7.43-7.65(m, 5H),
 7.73-7.80(m, 4H), 9.04(br, 1H), 10.73(br, 1H), 14.18(br, 1H)

15 実施例 5 9

2 - {[(E) - ({3 - [1 - (3 - ベンゾイルフェニル) エチル] - 1 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾ
ール - 5 - イル} イミノ) (4 - モルホリニル) メチル] アミノ} アセトアミド 塩酸塩

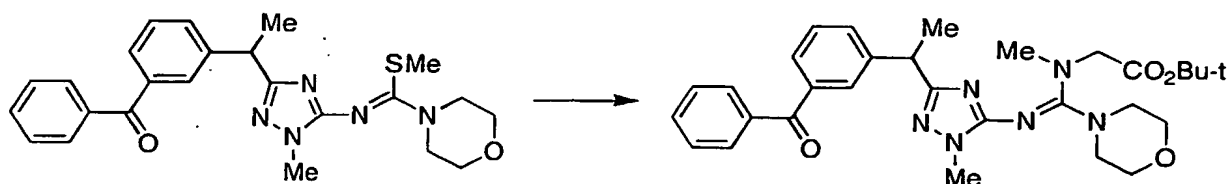


20 参考例 4 9 で得た化合物、グリシンアミド塩酸塩およびトリエチルアミンを用
 い、実施例 4 2 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.71(d, 3H, $J=7.3\text{Hz}$), 3.39-3.67(m, 11H), 3.90-4.12(m, 2H), 4.29(q, 1H, $J=7.3\text{Hz}$), 6.21(br, 1H), 7.40-7.80(m, 9H), 8.02(br, 1H), 8.18(br, 1H)

5 実施例 6 0

[[(E) -($\{3$ -[1 -(3 -ベンゾイルフェニル)エチル]- 1 -メチル- $1H$ - $1,2,4$ -トリアゾール- 5 -イル}イミノ)(4 -モルホリニル)メチル](メチル)アミノ]酢酸tert-ブチル

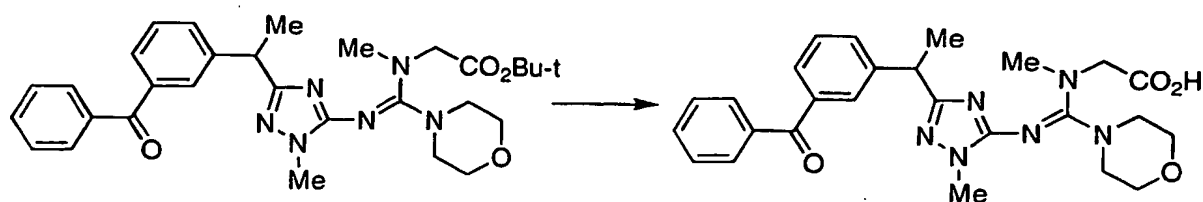


- 10 参考例 4 9 で得た化合物、グリシンtert-ブチル塩酸塩およびトリエチルアミンを用い、実施例 3 9 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.42(s, 9H), 1.67(d, 3H, $J=7.3\text{Hz}$), 2.89(s, 3H), 3.03-3.13(m, 4H), 3.53-3.60(m, 4H), 3.56(s, 3H), 3.65(s, 2H), 4.15(q, 1H, $J=7.3\text{Hz}$), 7.33-7.48(m, 3H), 7.51-7.62(m, 3H), 7.74-7.80(m, 2H), 7.84(m, 1H)

実施例 6 1

[[(E) -($\{3$ -[1 -(3 -ベンゾイルフェニル)エチル]- 1 -メチル- $1H$ - $1,2,4$ -トリアゾール- 5 -イル}イミノ)(4 -モルホリニル)メチル](メチル)アミノ]酢酸

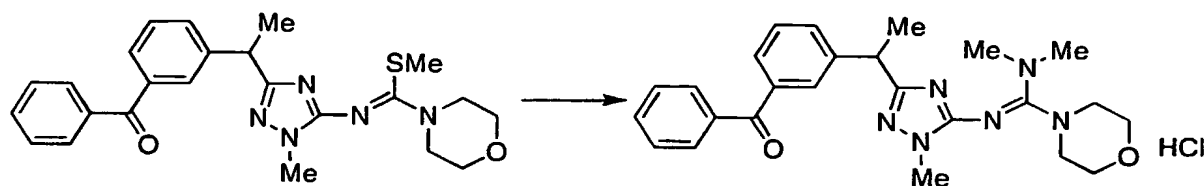


実施例 6 0 で得た化合物 (1.42g) を塩化メチレン (5ml) 、TFA (5ml) に溶かし、一晚攪拌した。クロロホルムで希釈後、0℃に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。分液、抽出後、有機層を乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマト (クロロホルム：メタノール=20：1～10：1) で精製し、目的物 (0.90g) を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.75(d, 3H, J=7.3Hz), 2.58(s, 3H), 3.42(br, 4H), 3.66(s, 3H), 3.70-3.77(m, 4H), 3.84(br, 2H), 4.30(q, 1H, J=7.3Hz), 7.41-7.53(m, 3H), 7.56-7.66(m, 2H), 7.73-7.82(m, 4H)

10 実施例 6 2

N'-{3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}-N,N-ジメチル-4-モルホリンカルボキシイミド アミド 塩酸塩



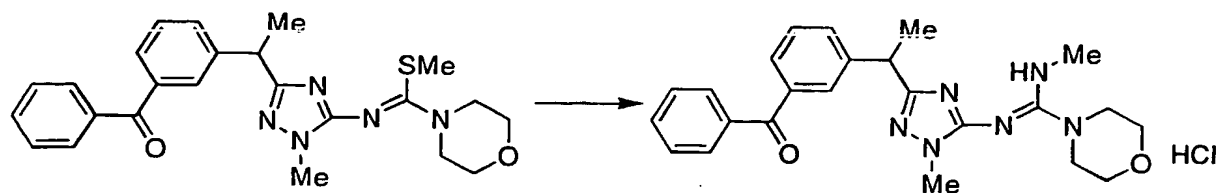
15 参考例 4 9 で得た化合物を用い、実施例 4 2 と同様な操作により目的物を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.77(d, 3H, J=7.2Hz), 2.95(s, 3H), 3.33-3.40(m, 4H), 3.62-3.69(m, 7H), 4.53(q, 1H, J=7.2Hz), 7.44-7.68(m, 5H), 7.78-7.89(m, 4H)

20

実施例 6 3

N'-{3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}-N-メチル-4-モルホリンカルボキシイミド アミド 塩酸塩

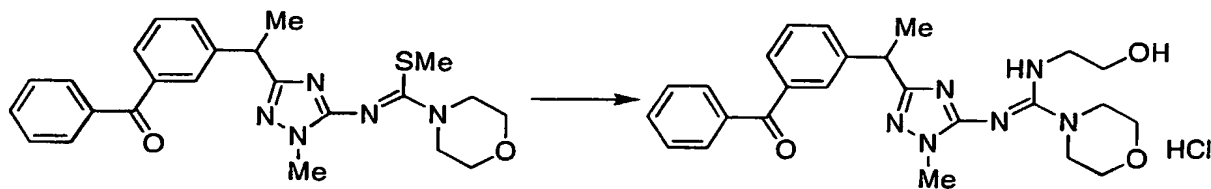


参考例 4 9 で得た化合物とメチルアミンから、実施例 4 2 と同様な操作により目的物を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.73(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 2.69(br, 3H), 3.54-3.72(m, 11H), 4.38(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.40-7.52(m, 3H), 7.55-7.66(m, 2H), 7.70-7.82(m, 4H)

実施例 6 4

- 10 N' -{3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-モルホリンカルボキシイミド 塩酸塩

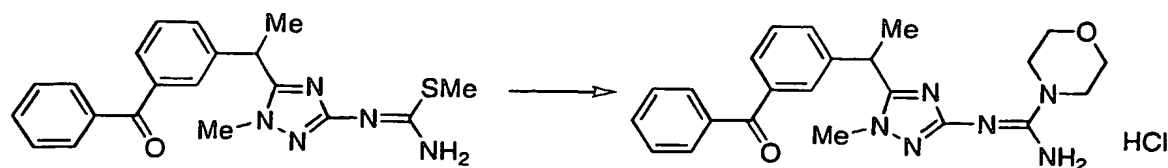


- 15 参考例 4 9 で得た化合物とエタノールアミンから、実施例 4 2 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.73(d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$), 3.22-3.73(m, 15H), 4.34(q, 1H, $J=7.0\text{Hz}$), 7.42-7.52(m, 3H), 7.56-7.66(m, 2H), 7.70-7.83(m, 4H)

- 20 実施例 6 5

N' - {5 - [1 - (3 - ベンゾイルフェニル) エチル] - 1 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル} - 4 - モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩

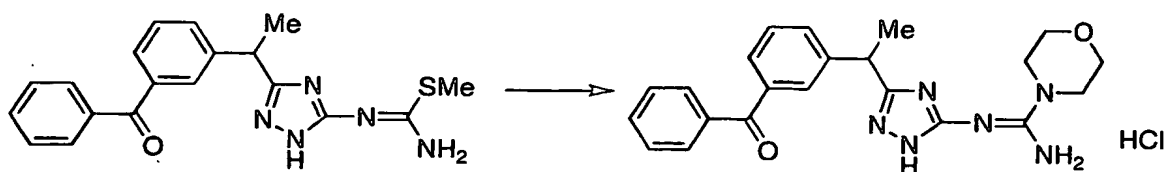


- 5 参考例 5 2 で得た化合物とモルホリンから、実施例 5 1 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.66(d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$), 3.55(s, 3H), 3.74-3.90(m, 8H), 4.21(q, 1H, $J=7.0\text{Hz}$), 7.30-7.78(m, 9H), 9.28(br, 2H)

10 実施例 6 6

N' - {3 - [1 - (3 - ベンゾイルフェニル) エチル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル} - 4 - モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩



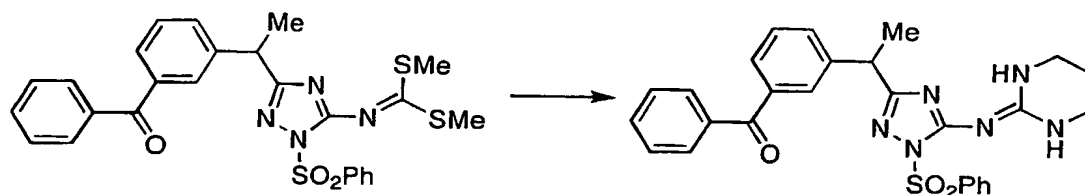
- 15 参考例 5 1 で得た化合物 (1.2g) を 2-プロパノール (20ml) に溶かし、モルホリン (0.2ml) とモルホリン塩酸塩 (4.1g) を加え、8時間還流した。反応液に水、酢酸エチルを加え、分液、抽出した。有機層を水洗、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマト (酢酸エチル/ヘキサン=2:1~クロロホルム:メタノール=10:1) で精製し、粗目的物 (1.3g) を得た。1N-塩化水素/エーテル溶液で処理し、目的物 (1.3g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $d_6\text{-DMSO}$) δ ppm: 1.66(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.52-3.70(m, 8H), 4.49(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.49-7.75(m, 9H), 8.74(br, 2H)

実施例 6 7

フェニル(3-{1-[1-(フェニルスルフォニル)-5-(テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニ
リデンアミノ)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]エチル}フェニル)メタノン

5



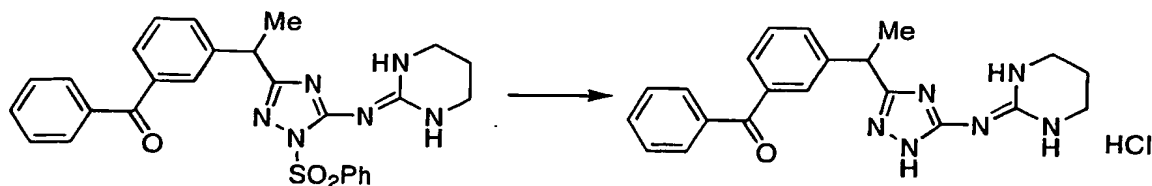
参考例 5 4 で得た化合物と1,3-ジアミノプロパンから、実施例 1 3 と同様な操作により目的物を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.61(d, 3H, J=7.2Hz), 1.89(m, 2H), 3.31-3.38(m, 4H), 4.13(q, 1H, J=7.2Hz), 7.31-7.62(m, 9H), 7.75-7.80(m, 2H), 7.84(m, 1H), 8.07-8.12(m, 2H)

実施例 6 8

フェニル(3-{1-[5-(テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデンアミノ)-1H-1,2,4-ト
リアゾール-3-イル]エチル}フェニル)メタノン 塩酸塩

15



実施例 6 7 で得た化合物 (0.95g) を THF(10ml)、メタノール (5ml) に溶かし、室温で 4 N-水酸化ナトリウム水溶液 (2.5ml) を滴下した。30分後、水、クロロホルムを加え、分液、抽出した。有機層を乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルク

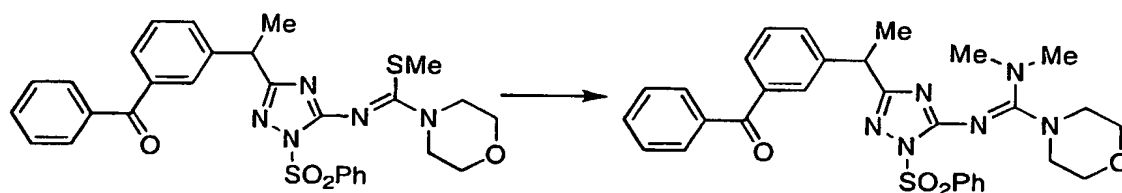
20

ロマト（クロロホルム：メタノール=15：1～5：1）で精製し、粗目的物（0.48g）を得た。1N-塩化水素／エーテル溶液で処理し、目的物（0.42g）を得た。

¹H-NMR(300MHz, d₆-DMSO) δ ppm: 1.65(d, 3H, J=7.3Hz), 1.86(m, 2H), 3.34-3.44(m, 4H), 4.46(q, 1H, J=7.3Hz), 7.48-7.74(m, 9H), 8.60(br, 2H), 11.16
5 (br, 1H)

実施例 6 9

N'-[3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]-N,N-ジメチル-4-モルホリンカルボキシイミドアミド

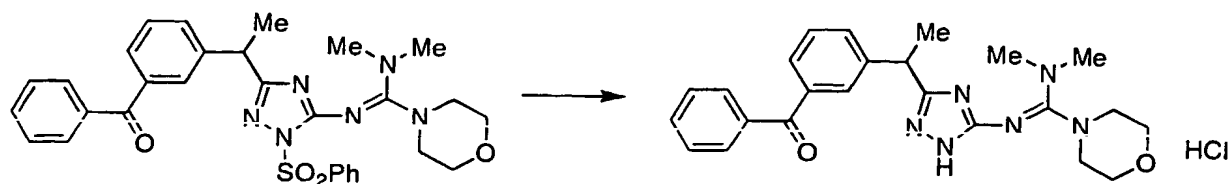


参考例 5 5 で得た化合物とジメチルアミンから、実施例 4 2 と同様の操作により目的物を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.63(d, 3H, J=7.3Hz), 2.75(s, 6H), 3.10-3.16(m, 4H), 3.58-3.64(m, 4H), 4.16(q, 1H, J=7.3Hz), 7.31-7.64(m, 9H), 7.75-7.83(m, 3H), 8.01-8.07(m, 2H)

実施例 7 0

N'-{3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}-N,N-ジメチル-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩

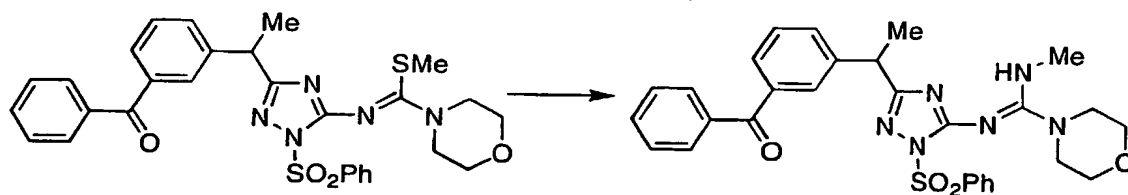


実施例 6 9 で得た化合物を用い、実施例 6 8 と同様な操作により目的物を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.80(d, 3H, J=7.2Hz), 3.07(br, 6H), 3.40-3.80(m, 8H), 4.69(brq, 1H, J=7.2Hz), 7.37-7.62(m, 5H), 7.72-7.80(m, 3H), 7.96(m, 1H)

実施例 7 1

10 N'-[3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]-N-メチル-4-モルホリンカルボキシイミドアミド

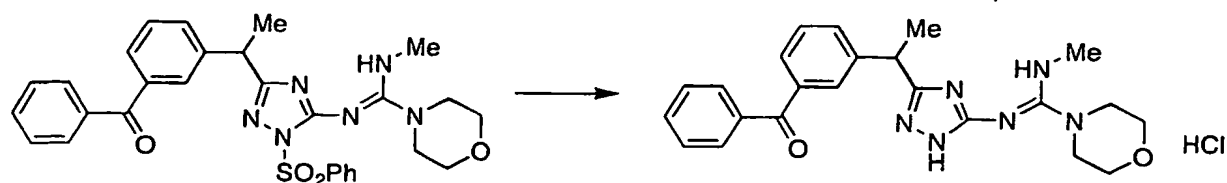


参考例 5 5 で得た化合物を用い、実施例 4 2 と同様の操作により目的物を得た。

15 ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.65(d, 3H, J=7.3Hz), 2.86(d, 3H, J=5.1Hz), 3.40-3.47(m, 4H), 3.70-3.75(m, 4H), 4.21(q, 1H, J=7.3Hz), 7.33-7.64(m, 9H), 7.75-7.81(m, 2H), 7.88(m, 1H), 8.02-8.07(m, 2H)

実施例 7 2

20 N'-[3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]-N-メチル-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩



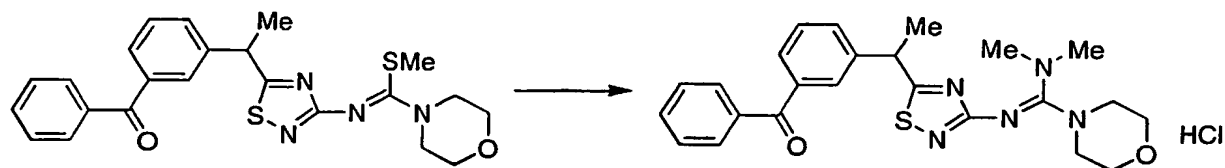
実施例 7 1 で得た化合物を用い、実施例 6 8 と同様な操作により目的物を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.83(d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$), 3.03(br, 3H), 3.60-3.84(m, 8H), 4.60(m, 1H), 7.38-7.90(m, 9H), 9.40(br, 1H)

実施例 7 3

N' -{5-[1-(3-ベンゾイルフェニル) エチル]-1,2,4-チアジアゾール3-イル}-N,N-

- 10 ジメチル-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩



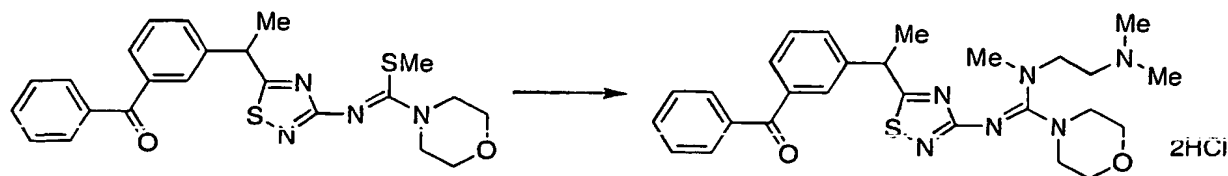
参考例 6 2 で得られた化合物とジメチルアミンから、実施例 4 2 と同様な操作により目的物を得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $d_6\text{-DMSO}$) δ ppm: 12.41(br, 1H), 7.48-7.81(m, 9H), 4.52-4.59(m, 1H), 3.83(brs, 4H), 3.65-3.76(m, 4H), 3.11(s, 6H), 1.84(d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)

実施例 7 4

N' -{5-[1-(3-ベンゾイルフェニル) エチル]-1,2,4-チアジアゾール3-イル}-N-[2

- 20 -(ジメチルアミノ) エチル]-N-メチル-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 二塩酸塩

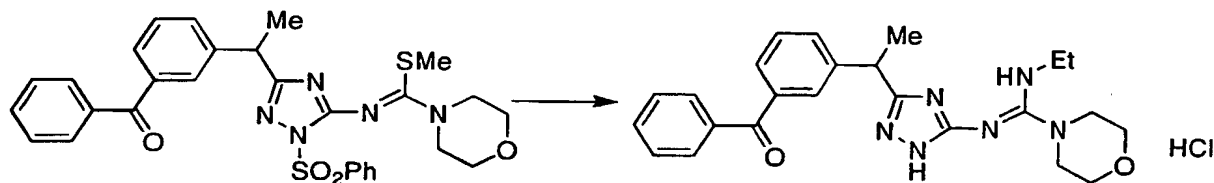


参考例 6 2 で得られた化合物と N, N, N'-トリメチルエチレンジアミンから、実施例 4 2 と同様な操作により目的物を得た。

¹H-NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ ppm: 12.09(br, 1H), 7.48-7.82(m, 9H), 4.53-4.63(m, 1H), 4.22(br, 2H), 3.65-3.85(m, 10H), 3.39(br, 3H), 2.92(brs, 6H), 1.85(d, J=7.1Hz, 3H)

実施例 7 5

10 N'-{3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}-N-エチル-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩

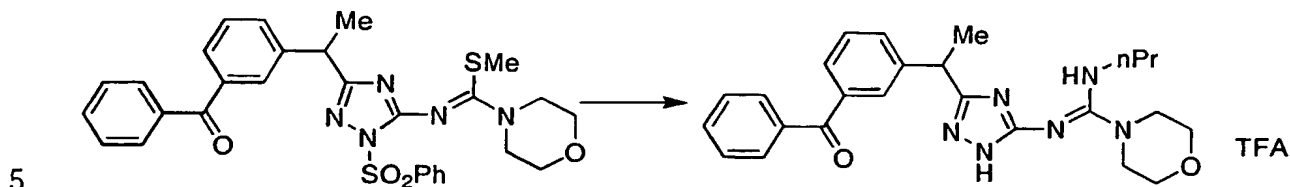


参考例 5 5 で得た化合物 (2.00 g) をジオキサン (7.0 ml) に溶解し、70% エチルアミン水溶液 (1.40 ml) を加え、1 時間加熱還流した。TLC で原料の消失を確認した後、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (3.5 ml) を加え、さらに 1 時間加熱還流した。反応混合物を水中にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、エバポレータで濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル) で精製し、無色アモルファス状の粗目的物 (1.62 g) を得た。1M-塩化水素 / エーテル溶液で処理し、目的物 (1.49g) を得た。

¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ ppm: 1.06(t, 3H, J=7.1Hz), 1.63(d, 3H, J=7.2Hz), 3.10-3.16(m, 2H), 3.33(br s, 4H), 3.55(br s, 4H), 4.23(br q, 1H, J=7.0Hz), 7.50-7.72(m, 9H), 8.76(br, 1H)

実施例 7 6

N' - {3 - [1 - (3 - ベンゾイルフェニル) エチル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル} - N -
プロピル - 4 - モルホリンカルボキシイミド アミド トリフルオロ酢酸塩



参考例 5 5 で得た化合物 (288mg) をジオキサン (2mL) に溶解し、n-プロピルア
 ミン (0.082mL) を加え、室温で 4 時間かき混ぜた。TLCで原料の消失を確認した
 後、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (1mL) を加え、1 時間加熱環流した。反応混合
 物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後
 10 、エバポレータで濃縮し、粗目的物 (244mg) を得た。粗目的物の一部 (80mg)
 を高速液体クロマトグラフィ (カラム: YMC CombiPrep ODS-A 75xφ30mm, 溶媒
 : 0.05%トリフルオロ酢酸/水: 0.035%トリフルオロ酢酸/アセトニトリル=95:5
 ~5:95) で精製して、油状の目的物 (43mg) を得た。

HPLC r.t. 13.48 min (column: Waters Puresil C18, eluent: 10mM-AcONH₄/H
 15 2O(pH 4):CH₃CN=80:20→20:80 (30min))

LC/MS (m/e) 447.4

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.92(t, 3H, J=7.4Hz), 1.64(sext, 2H, J=7.2
 Hz), 1.75(d, 3H, J=7.3Hz), 3.20-3.30(m, 2H), 3.55-3.60(m, 4H), 3.75-3.80
 (m, 4H), 4.40(q, 1H, J=7.0Hz), 7.40-7.65(m, 6H), 7.76-7.79(m, 3H), 9.21(
 20 br s, 1H)

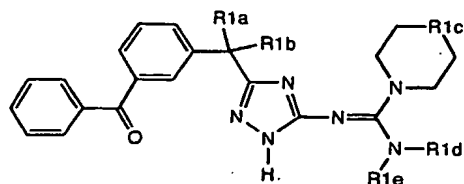
実施例 7 7 ~ 実施例 2 9 6

上記の実施例の他、実施例 6 7、実施例 6 8、実施例 6 9、実施例 7 0 および／

または実施例 7 6 と同様な操作により、以下に記載した表 1 9 から表 2 6 に示す各化合物を合成した。各化合物はトリフルオロ酢酸塩として単離し、高速液体クロマトグラフィの保持時間(column: Waters Puresil C18, eluent: 10mM-AcONH₄/H₂O(pH 4):CH₃CN=80:20→20:80 (30min))およびLC/MSスペクトルにより同定し

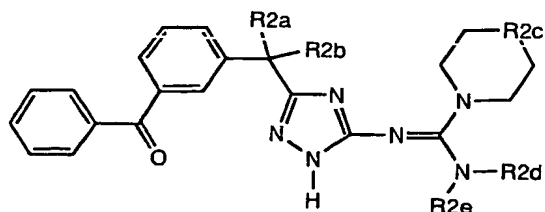
5 た。

表 19



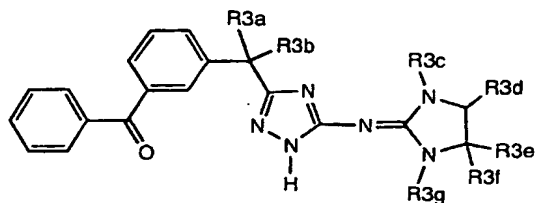
| 実施例 No. | R1a | R1b | R1c | R1d | R1e | mol weight (free base) | mass (m/e) | HPLC r.t. (min) |
|------------|-----|-----|--------------------|---|--------------------------------------|---------------------------|---------------|--------------------|
| 77 | -Me | -H | -O- | -Cyclohexyl | -H | 486.6 | 487.4 | 16.84 |
| 78 | -Me | -H | -S- | -(CH ₂) ₂ NMe ₂ | -H | 491.7 | 492.5 | 10.93 |
| 79 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₆ - | | 486.6 | 487.4 | 14.21 |
| 80 | -Me | -H | -O- | -CH ₂ CONEt ₂ | -Me | 531.7 | 532.4 | 14.41 |
| 81 | -Me | -H | -N(Me)- | -(CH ₂) ₂ NMe ₂ | -H | 488.6 | 489.6 | 6.75 |
| 82 | -Me | -H | -CH ₂ - | -(CH ₂) ₂ NMe ₂ | -H | 473.6 | 474.4 | 10.11 |
| 83 | -Me | -H | -SO ₂ - | -(CH ₂) ₂ NMe ₂ | -H | 523.7 | 524.4 | 10.62 |
| 84 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ - | | 474.6 | 475.4 | 10.68 |
| 85 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₅ - | | 472.6 | 473.4 | 12.93 |
| 86 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₂ OMe | -Me | 476.6 | 477.4 | 12.03 |
| 87 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₂ OMe | -(CH ₂) ₂ OMe | 520.6 | 521.4 | 13.66 |
| 88 | -Me | -H | -O- | -nBu | -Me | 474.6 | 475.4 | 14.83 |
| 89 | -Me | -H | -O- | -iPr | -Et | 474.6 | 475.4 | 13.94 |
| 90 | -Me | -H | -O- | -nBu | -Et | 488.6 | 489.6 | 16.13 |
| 91 | -Me | -H | -O- | -nPr | -Et | 474.6 | 475.4 | 14.49 |
| 92 | -Me | -H | -O- | -CH ₂ CONH ₂ | -Me | 475.6 | 476.4 | 13.28 |
| 93 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₂ NEt ₂ | -H | 503.7 | 504.6 | 10.37 |
| 94 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₂ -(1-piperidino) | -H | 515.7 | 516.4 | 10.88 |
| 95 | -Me | -H | -O- | -propargyl | -H | 442.5 | 443.2 | 15.37 |
| 96 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₃ NEt ₂ | -H | 517.7 | 518.6 | 7.20 |
| 97 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₃ -(1-morpholino) | -H | 531.7 | 532.4 | 8.04 |
| 98 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₃ NMe ₂ | -H | 489.6 | 490.4 | 6.54 |
| 99 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OH | -H | 492.6 | 493.4 | 10.53 |
| 100 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₃ Oi-Pr | -H | 504.6 | 505.4 | 14.64 |
| 101 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₂ OEt | -H | 476.6 | 477.4 | 12.52 |
| 102 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₂ -(1-morpholino) | -H | 517.6 | 518.4 | 10.84 |
| 103 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₂ -(1-pyrrolidino) | -H | 501.6 | 502.4 | 9.06 |
| 104 | -Me | -H | -O- | -CH ₂ -(2-thienyl) | -H | 500.6 | 501.4 | 16.70 |
| 105 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₃ -(imidazol-1-yl) | -H | 512.6 | 513.5 | 8.24 |
| 106 | -Me | -H | -O- | -CH ₂ CH(OEt) ₂ | -H | 520.6 | 521.6 | 15.86 |
| 107 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₂ OMe | -H | 462.6 | 463.3 | 12.14 |
| 108 | -Me | -H | -O- | -CH ₂ -2-furyl | -H | 484.6 | 485.5 | 15.33 |
| 109 | -Me | -H | -O- | -CH ₂ -(2-tetrahydrofuryl) | -H | 488.6 | 489.7 | 13.39 |
| 110 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₃ OMe | -H | 476.6 | 477.3 | 12.67 |
| 111 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₄ OH | -H | 476.6 | 477.3 | 10.76 |
| 112 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₅ OH | -H | 490.6 | 491.4 | 11.37 |
| 113 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₂ -(1-piperazino) | -H | 516.7 | 517.4 | 7.42 |
| 114 | -Me | -H | -CH ₂ - | -Et | -Et | 458.6 | 459.4 | 16.25 |
| 115 | -Me | -H | -O- | -nBu | -H | 460.6 | 461.4 | 15.48 |
| 116 | -Me | -H | -O- | -(4-methylcyclohexyl) | -H | 500.6 | 501.4 | 18.33 |
| 117 | -Me | -H | -O- | -t-amyl | -H | 474.6 | 475.4 | 22.92 |
| 118 | -Me | -H | -O- | -n-nonyl | -H | 530.7 | 531.4 | 27.63 |
| 119 | -Me | -H | -O- | -n-heptyl | -H | 502.7 | 503.4 | 21.78 |
| 120 | -Me | -H | -O- | -n-octyl | -H | 516.7 | 517.4 | 24.49 |
| 121 | -Me | -H | -O- | -nHexyl | -H | 488.6 | 489.7 | 19.36 |
| 122 | -Me | -H | -O- | -cyclobutyl | -H | 458.6 | 459.4 | 14.17 |
| 123 | -Me | -H | -O- | -CH ₂ CF ₃ | -H | 486.5 | 487.4 | 15.63 |
| 124 | -Me | -H | -O- | -CH ₂ -(1-ethylpyrrolidin-2-yl) | -H | 515.7 | 516.6 | 11.35 |
| 125 | -Me | -H | -O- | -CH(Me)-(CH ₂) ₃ NEt ₂ | -H | 545.7 | 546.6 | 8.99 |
| 126 | -Me | -H | -O- | -iPr | -H | 446.6 | 447.4 | 13.05 |
| 127 | -Me | -H | -O- | -CH ₂ C(CH ₃) ₃ | -H | 474.6 | 475.4 | 18.88 |

表 20



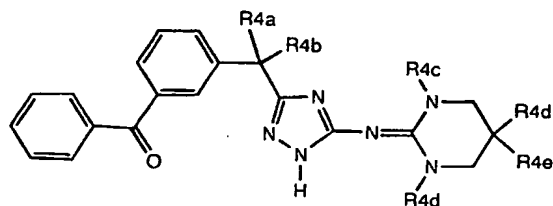
| 実施例 No. | R2a | R2b | R2c | R2d | R2e | mol weight (free base) | mass (m/e) | HPLC r.t. (min) |
|------------|-----|-----|--------------------|--|--------------------------------------|---------------------------|---------------|--------------------|
| 128 | -Me | -H | -O- | -CH ₂ -(piperidin-2-yl) | -H | 501.6 | 502.3 | 7.53 |
| 129 | -Me | -H | -CH ₂ - | -(CH ₂) ₂ NMe ₂ | -Me | 487.7 | 488.6 | 12.85 |
| 130 | -Me | -H | -S- | -Et | -Et | 476.6 | 477.3 | 15.75 |
| 131 | -Me | -H | -SO ₂ - | -Et | -Et | 508.6 | 509.6 | 14.01 |
| 132 | -Me | -H | -N(Me)- | -cyclopropyl | -H | 457.6 | 458.3 | 10.50 |
| 133 | -Me | -H | -N(Me)- | -Et | -H | 445.6 | 446.3 | 9.61 |
| 134 | -Me | -H | -N(Me)- | -Et | -Et | 473.6 | 474.5 | 10.02 |
| 135 | -Me | -H | -N(Me)- | -Me | -H | 431.5 | 432.2 | 8.22 |
| 136 | -Me | -H | -N(Me)- | -Me | -Me | 445.6 | 446.3 | 7.89 |
| 137 | -Me | -H | -SO ₂ - | -(CH ₂) ₂ OH | -H | 496.6 | 497.5 | 12.72 |
| 138 | -Me | -H | -SO ₂ - | -(CH ₂) ₂ NMe ₂ | -Me | 537.7 | 538.4 | 11.45 |
| 139 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₂ NHSO ₂ Me | -H | 525.6 | 526.4 | 10.34 |
| 140 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₂ NHSO ₂ Et | -H | 539.7 | 540.4 | 11.07 |
| 141 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₂ NHAc | -H | 489.6 | 490.5 | 9.46 |
| 142 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₂ NHCOEt | -H | 503.6 | 504.5 | 10.44 |
| 143 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₂ NHCONHEt | -H | 518.6 | 519.6 | 10.49 |
| 144 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₂ NHCO ₂ Et | -H | 519.6 | 520.8 | 11.85 |
| 145 | -Me | -H | -O- | -2,3-dimethylcyclohexyl | -H | 514.7 | 515.4 | 18.10 |
| 146 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₃ OCH=CH ₂ | -H | 488.6 | 489.7 | 10.17 |
| 147 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₃ OCH ₂ -(3-heptyl) | -H | 574.8 | 575.4 | 26.93 |
| 148 | -Me | -H | -O- | -CH(Me)-cyclohexyl | -H | 514.7 | 515.4 | 21.32 |
| 149 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₃ OnBu | -H | 518.7 | 519.6 | 17.73 |
| 150 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₂ N(i-Pr) ₂ | -H | 531.7 | 532.5 | 12.06 |
| 151 | -Me | -H | -O- | -CH ₂ -(1,3-dioxolan-2-yl) | -H | 490.6 | 491.4 | 12.40 |
| 152 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₂ -(1,3-dioxolan-2-yl) | -H | 504.6 | 505.4 | 12.57 |
| 153 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₃ O-nPr | -H | 504.6 | 505.4 | 15.74 |
| 154 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₂ CH(OEt) ₂ | -H | 534.7 | 535.6 | 9.47 |
| 155 | -Me | -H | -O- | -cis-myrtanyl | -H | 540.7 | 541.5 | 20.62 |
| 156 | -Me | -H | -O- | -(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl) | -H | 543.7 | 544.6 | 7.09 |
| 157 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₃ -(2-methyl-1-piperidino) | -H | 543.7 | 544.6 | 7.78 |
| 158 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₂ NH(iPr) | -H | 489.6 | 490.5 | 7.74 |
| 159 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₂ C(CH ₃) ₃ | -H | 488.6 | 489.7 | 16.47 |
| 160 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₂ -(1-cyclohexenyl) | -H | 512.7 | 513.5 | 17.55 |
| 161 | -Me | -H | -O- | -CH ₂ -cyclopropyl | -H | 458.6 | 459.4 | 13.13 |
| 162 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₂ OEt | -(CH ₂) ₂ OEt | 548.7 | 549.3 | 15.59 |
| 163 | -Me | -H | -CH ₂ - | -(CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₂ -(1-morpholino) | -Me | 586.8 | 587.4 | 9.24 |
| 164 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₃ OEt | -H | 490.6 | 491.6 | 13.59 |
| 165 | -Me | -H | -O- | -CH ₂ CH(OH)-(CH ₂) ₂ - | | 474.6 | 475.4 | 9.78 |
| 166 | -Me | -H | -O- | -CH ₂ CH(CONEt ₂)-(CH ₂) ₃ - | | 571.7 | 572.6 | 14.40 |
| 167 | -Me | -Me | -O- | -(CH ₂) ₂ NMe ₂ | -H | 489.6 | 490.5 | 9.67 |
| 168 | -Me | -H | -O- | -CH ₂ CH(OMe) ₂ | -Me | 506.6 | 507.6 | 12.82 |
| 169 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₃ NMe ₂ | -Me | 503.7 | 504.5 | 7.11 |
| 170 | -Me | -H | -O- | -CH(CH ₂ OMe)-(CH ₂) ₃ - | | 502.6 | 503.4 | 13.36 |
| 171 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₂ OMe | -nPr | 504.6 | 505.6 | 14.65 |
| 172 | -Me | -H | -O- | -Et | -(CH ₂) ₂ OMe | 490.6 | 491.6 | 12.97 |
| 173 | -Me | -H | -O- | -(CH ₂) ₄ OH | -Et | 504.6 | 505.6 | 11.34 |
| 174 | -Me | -H | -SO ₂ - | -Me | -Me | 480.6 | 481.5 | 10.99 |
| 175 | -Me | -H | -SO ₂ - | -Me | -H | 466.6 | 467.5 | 11.92 |
| 176 | -Me | -H | -SO ₂ - | -Et | -H | 480.6 | 481.5 | 14.07 |
| 177 | -Me | -H | -SO ₂ - | -nPr | -H | 494.6 | 495.5 | 17.52 |
| 178 | -Me | -H | -SO ₂ - | -H | -H | 452.5 | 453.2 | 15.25 |
| 179 | -Me | -H | -O- | -CH ₂ CH ₂ CN | -H | 457.5 | 458.3 | 12.28 |

表 21



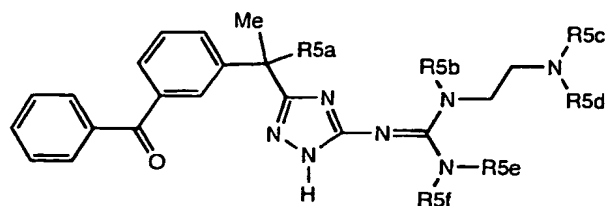
| 实施例 No. | R3a | R3b | R3c | R3d | R3e | R3f | R3g | mol weight (free base) | mass (m/e) | HPLC r.t. (min) |
|------------|-----|-----|--------------------------------------|------------------------------------|-----|-----|---|---------------------------|---------------|--------------------|
| 180 | -Me | -H | -H | -H | -H | -H | -CH ₂ CO ₂ H | 418.5 | 419.1 | 11.43 |
| 181 | -Me | -H | -H | -H | -H | -H | -nPr | 402.5 | 403.4 | 16.32 |
| 182 | -Me | -H | -H | -(CH ₂) ₄ - | -H | -H | -H | 414.5 | 415.4 | 15.93 |
| 183 | -Me | -H | -H | -H | -H | -H | -CH ₂ CH(OH)CH ₃ | 418.5 | 419.4 | 13.19 |
| 184 | -Me | -H | -H | -H | -H | -H | -(CH ₂) ₂ OH | 404.5 | 405.6 | 9.29 |
| 185 | -Me | -Me | -Me | -H | -H | -H | -Me | 402.5 | 403.4 | 10.12 |
| 186 | -Me | -H | -H | -H | -H | -H | -(CH ₂) ₃ NHSO ₂ Me | 495.6 | 496.4 | 13.06 |
| 187 | -Me | -H | -Me | -H | -H | -H | -(CH ₂) ₃ OH | 432.5 | 433.4 | 10.14 |
| 188 | -Me | -H | -Me | -H | -H | -H | -(CH ₂) ₃ NMe ₂ | 459.6 | 460.5 | 8.39 |
| 189 | -Me | -H | -Me | -H | -H | -H | -(CH ₂) ₂ NMe ₂ | 445.6 | 446.5 | 9.42 |
| 190 | -Me | -H | -Me | -H | -H | -H | -(CH ₂) ₂ NEt ₂ | 473.6 | 474.5 | 10.85 |
| 191 | -Me | -H | -Me | -H | -H | -H | -(CH ₂) ₂ -(1-morpholino) | 487.6 | 488.5 | 10.49 |
| 192 | -Me | -H | -Me | -H | -H | -H | -(CH ₂) ₂ -(1-piperidino) | 485.6 | 486.6 | 11.30 |
| 193 | -Me | -H | -Me | -H | -H | -H | -(CH ₂) ₃ NEt ₂ | 487.7 | 488.5 | 9.58 |
| 194 | -Me | -H | -Me | -H | -H | -H | -(CH ₂) ₃ -(1-morpholino) | 501.6 | 502.3 | 9.69 |
| 195 | -Me | -H | -H | -H | -H | -H | -(CH ₂) ₂ OEt | 432.5 | 433.4 | 16.28 |
| 196 | -H | -H | -Me | -H | -H | -H | -Me | 374.4 | 375.4 | 9.67 |
| 197 | -Me | -H | -(CH ₂) ₂ OEt | -H | -H | -H | -Me | 446.6 | 447.4 | 13.83 |
| 198 | -Me | -H | -Me | -H | -H | -H | -(CH ₂) ₂ CONHEt | 473.6 | 474.5 | 12.35 |
| 199 | -Me | -H | -Me | -H | -H | -H | -(CH ₂) ₃ NHSO ₂ Me | 509.6 | 510.7 | 11.96 |
| 200 | -Me | -H | -Me | -H | -H | -H | -(CH ₂) ₃ NHCOMe | 473.6 | 474.5 | 10.72 |
| 201 | -Me | -H | -H | -H | -H | -H | -(CH ₂) ₃ - | 400.5 | 401.4 | 14.04 |
| 202 | -Me | -H | -Me | -H | -H | -H | -(CH ₂) ₂ CO ₂ Me | 460.5 | 461.4 | 13.57 |
| 203 | -Me | -H | -H | -H | -H | -H | -CH ₂ CO ₂ t-Bu | 474.6 | 475.4 | 22.50 |
| 204 | -Me | -H | -H | -H | -H | -H | -CH ₂ CO ₂ Et | 446.5 | 447.4 | 19.17 |
| 205 | -Me | -H | -H | -H | -H | -H | -(CH ₂) ₂ NH ₂ | 403.5 | 404.5 | 12.06 |
| 206 | -Me | -H | -H | -H | -H | -H | -(CH ₂) ₂ NHAc | 445.5 | 446.5 | 12.77 |
| 207 | -Me | -H | -H | -H | -H | -H | -(CH ₂) ₂ NHSO ₂ Me | 481.6 | 482.4 | 14.26 |

表 22



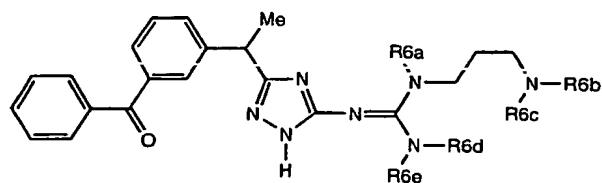
| 実施例 No. | R4a | R4b | R4c | R4d | R4e | R4f | mol weight (free base) | mass (m/e) | HPLC r.t. (min) |
|------------|-----|-----|---|-----|-----|--|---------------------------|---------------|--------------------|
| 208 | -Me | -H | -iPr | -H | -H | -Me | 430.6 | 431.4 | 12.66 |
| 209 | -Me | -H | -CH ₂ CO ₂ H | -H | -H | -H | 432.5 | 433.4 | 11.61 |
| 210 | -Me | -H | -(CH ₂) ₂ NH ₂ | -H | -H | -H | 417.5 | 418.2 | 11.94 |
| 211 | -Me | -H | -(CH ₂) ₂ -(1-morpholino) | -H | -H | -Me | 501.6 | 502.3 | 11.39 |
| 212 | -Me | -Me | -Me | -H | -H | -Me | 416.5 | 417.4 | 10.88 |
| 213 | -Me | -H | -(CH ₂) ₂ NMe ₂ | -H | -H | -Me | 459.6 | 460.5 | 8.36 |
| 214 | -Me | -H | -(CH ₂) ₃ NMe ₂ | -H | -H | -Me | 473.6 | 474.5 | 7.00 |
| 215 | -Me | -H | -(CH ₂) ₂ NEt ₂ | -H | -H | -Me | 487.7 | 488.5 | 10.10 |
| 216 | -Me | -H | -(CH ₂) ₃ NEt ₂ | -H | -H | -Me | 501.7 | 502.5 | 7.67 |
| 217 | -Me | -H | -(CH ₂) ₃ -(1-morpholino) | -H | -H | -Me | 515.7 | 516.6 | 9.95 |
| 218 | -Me | -H | -(CH ₂) ₃ NH ₂ | -H | -H | -H | 431.5 | 432.5 | 10.66 |
| 219 | -H | -H | -Me | -H | -H | -Me | 388.5 | 389.4 | 9.04 |
| 220 | -Me | -H | -Me | -H | -H | -(CH ₂) ₂ NH ₂ | 431.5 | 432.5 | 11.57 |
| 221 | -Me | -H | -(CH ₂) ₃ NH ₂ | -H | -H | -Me | 445.6 | 446.5 | 11.53 |
| 222 | -Me | -H | -Me | -H | -H | -(CH ₂) ₂ OEt | 460.6 | 461.4 | 13.79 |
| 223 | -Me | -H | -Me | -Me | -Me | -Me | 430.6 | 431.4 | 13.63 |
| 224 | -Me | -H | -(CH ₂) ₃ -(1-morpholino) | -H | -H | -nPr | 543.7 | 544.6 | 12.60 |
| 225 | -Me | -H | -(CH ₂) ₃ NHCOMe | -H | -H | -H | 473.6 | 474.5 | 12.67 |
| 226 | -Me | -H | -(CH ₂) ₃ NHSO ₂ Me | -H | -H | -H | 509.6 | 510.4 | 14.07 |
| 227 | -Me | -H | -(CH ₂) ₃ NHCOMe | -H | -H | -Me | 487.6 | 488.5 | 13.60 |
| 228 | -Me | -H | -(CH ₂) ₃ NHSO ₂ Me | -H | -H | -Me | 523.7 | 524.4 | 15.08 |

表 23



| 実施例 No. | R5a | R5b | R5c | R5d | R5e | R5f | mol weight (free base) | mass (m/e) | HPLC r.t. (min) |
|------------|-----|-----|---------------------|-----|------|-----|---------------------------|---------------|--------------------|
| 229 | -H | -Me | -Me | -Me | -Me | -H | 433.6 | 434.5 | 8.43 |
| 230 | -H | -Me | -Me | -Me | -H | -H | 419.5 | 420.5 | 11.34 |
| 231 | -H | -H | -Me | -Me | -H | -H | 405.5 | 406.5 | 8.33 |
| 232 | -H | -H | -Me | -Me | -Et | -Et | 461.6 | 462.5 | 9.37 |
| 233 | -H | -Me | -Me | -Me | -nPr | -H | 461.6 | 462.5 | 13.92 |
| 234 | -H | -Me | -Me | -Me | -iPr | -H | 461.6 | 462.5 | 13.40 |
| 235 | -H | -Me | -Me | -Me | -Et | -H | 447.6 | 448.5 | 11.33 |
| 236 | -H | -H | -Me | -Me | -nPr | -H | 447.6 | 448.5 | 15.18 |
| 237 | -H | -H | -Me | -Me | -iPr | -H | 447.6 | 448.5 | 14.99 |
| 238 | -H | -H | -Me | -Me | -Me | -H | 419.5 | 420.5 | 17.79 |
| 239 | -H | -H | -Me | -Me | -Et | -H | 433.6 | 434.5 | 13.47 |
| 240 | -H | -H | -Me | -Me | -Me | -Me | 433.6 | 434.5 | 8.00 |
| 241 | -H | -H | -SO ₂ Me | -H | -H | -H | 455.5 | 456.3 | 11.78 |
| 242 | -H | -H | -SO ₂ Me | -H | -Me | -H | 469.6 | 470.3 | 12.31 |
| 243 | -H | -H | -SO ₂ Me | -H | -Me | -Me | 483.6 | 484.3 | 11.11 |
| 244 | -H | -H | -SO ₂ Me | -H | -Et | -H | 483.6 | 484.3 | 13.65 |
| 245 | -H | -H | -SO ₂ Me | -H | -nPr | -H | 497.6 | 498.3 | 15.29 |
| 246 | -H | -H | -SO ₂ Me | -H | -iPr | -H | 497.6 | 498.3 | 15.10 |
| 247 | -H | -H | -COMe | -H | -Me | -Me | 447.5 | 448.5 | 10.22 |
| 248 | -H | -H | -COMe | -H | -Et | -H | 447.5 | 448.5 | 12.92 |
| 249 | -H | -H | -COMe | -H | -Et | -Et | 475.6 | 476.5 | 11.99 |
| 250 | -H | -H | -COMe | -H | -nPr | -H | 461.6 | 462.5 | 14.58 |
| 251 | -Me | -Me | -Me | -Me | -H | -H | 433.6 | 434.5 | 13.59 |
| 252 | -Me | -Me | -Me | -Me | -Et | -H | 461.6 | 462.5 | 12.96 |
| 253 | -Me | -Me | -Me | -Me | -nPr | -H | 475.6 | 476.5 | 15.96 |
| 254 | -Me | -H | -Me | -Me | -H | -H | 419.5 | 420.5 | 10.28 |
| 255 | -Me | -H | -Me | -Me | -Et | -H | 447.6 | 448.2 | 15.05 |
| 256 | -Me | -H | -Me | -Me | -nPr | -H | 461.6 | 462.5 | 17.10 |

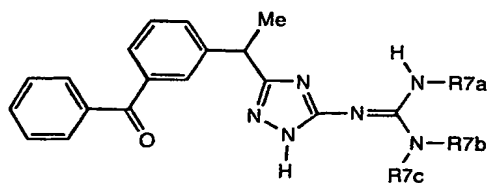
表 24



| 実施例 No. | R6a | R6b | R6c | R6d | R6e | mol weight (free base) | mass (m/e) | HPLC r.t. (min) |
|------------|-----|---------------------|-----|------|-----|---------------------------|---------------|--------------------|
| 257 | -H | -Me | -Me | -H | -H | 419.5 | 420.5 | 7.93 |
| 258 | -H | -Me | -Me | -Me | -H | 433.6 | 434.5 | 8.60 |
| 259 | -H | -Me | -Me | -Me | -Me | 447.6 | 448.5 | 7.13 |
| 260 | -H | -Me | -Me | -Et | -H | 447.6 | 448.5 | 10.18 |
| 261 | -H | -Me | -Me | -Et | -Et | 475.6 | 476.5 | 8.81 |
| 262 | -H | -Me | -Me | -nPr | -H | 461.6 | 462.5 | 12.59 |
| 263 | -H | -Me | -Me | -iPr | -H | 461.6 | 462.5 | 11.88 |
| 264 | -Me | -Me | -Me | -H | -H | 433.6 | 434.5 | 9.61 |
| 265 | -Me | -Me | -Me | -Me | -H | 447.6 | 448.5 | 7.42 |
| 266 | -Me | -Me | -Me | -Me | -Me | 461.6 | 462.8 | 7.34 |
| 267 | -Me | -Me | -Me | -Et | -H | 461.6 | 462.5 | 8.39 |
| 268 | -Me | -Me | -Me | -nPr | -H | 475.6 | 476.5 | 10.03 |
| 269 | -Me | -Me | -Me | -iPr | -H | 475.6 | 476.5 | 9.43 |
| 270 | -H | -SO ₂ Me | -H | -H | -H | 469.6 | 470.3 | 12.19 |
| 271 | -H | -SO ₂ Me | -H | -Me | -H | 483.6 | 484.3 | 12.61 |
| 272 | -H | -SO ₂ Me | -H | -Et | -H | 497.6 | 498.3 | 13.85 |
| 273 | -H | -SO ₂ Me | -H | -Et | -Et | 525.7 | 526.4 | 13.07 |
| 274 | -H | -SO ₂ Me | -H | -nPr | -H | 511.7 | 512.6 | 15.42 |
| 275 | -H | -SO ₂ Me | -H | -iPr | -H | 511.7 | 512.6 | 15.16 |
| 276 | -H | -COMe | -H | -H | -H | 433.5 | 434.5 | 11.23 |
| 277 | -H | -COMe | -H | -Et | -H | 461.6 | 462.5 | 12.92 |
| 278 | -H | -COMe | -H | -Et | -Et | 489.6 | 490.5 | 12.13 |
| 279 | -H | -COMe | -H | -nPr | -H | 475.6 | 476.5 | 14.48 |

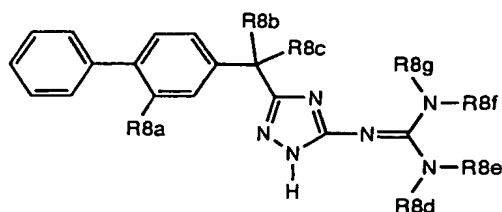
5

表25



| 実施例 No. | R7a | R7b | R7c | mol weight (free base) | mass (m/e) | HPLC r.t. (min) |
|------------|--------------|---|-----|---------------------------|---------------|--------------------|
| 280 | -H | -propargyl | -Me | 386.5 | 387.4 | 12.99 |
| 281 | -Et | -propargyl | -Me | 414.5 | 415.4 | 11.99 |
| 282 | -propargyl | -(CH ₂) ₂ NMe ₂ | -Me | 457.6 | 458.6 | 12.52 |
| 283 | -(2-pyridyl) | -Me | -M | 439.5 | 440.6 | 12.65 |
| 284 | -Me | -Me | -H | 362.4 | 363.3 | 12.24 |
| 285 | -Ph | -Me | -Me | 438.5 | 439.5 | 14.73 |

表 26



| 実施例 No. | R8a | R8b | R8c | R8d | R8e | R8f | R8g | mol weight (free base) | mass (m/e) | HPLC r.t. (min) |
|------------|-----|-----|-----|---|------------------------------------|---|---|---------------------------|---------------|--------------------|
| 286 | -F | -Me | -H | -Me | -(CH ₂) ₃ - | -Me | -Me | 392.5 | 393.6 | 13.03 |
| 287 | -F | -Me | -H | -(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ - | -H | -(CH ₂) ₂ NMe ₂ | -(CH ₂) ₂ NMe ₂ | 465.6 | 466.4 | 10.44 |
| 288 | -F | -Me | -H | -(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ - | -Me | -(CH ₂) ₂ NMe ₂ | -(CH ₂) ₂ NMe ₂ | 479.6 | 480.7 | 13.07 |
| 289 | -H | -H | -H | -Me | -(CH ₂) ₂ - | -Me | -Me | 346.4 | 347.4 | 12.16 |
| 290 | -H | -Me | -Me | -Me | -(CH ₂) ₂ - | -Me | -Me | 374.5 | 375.7 | 15.49 |
| 291 | -H | -Me | -Me | -(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ - | -H | -(CH ₂) ₂ NMe ₂ | -(CH ₂) ₂ NMe ₂ | 461.6 | 462.5 | 12.88 |
| 292 | -H | -Me | -Me | -(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ - | -Me | -(CH ₂) ₂ NMe ₂ | -(CH ₂) ₂ NMe ₂ | 475.6 | 476.5 | 14.08 |
| 293 | -H | -Me | -Me | -(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ - | -Me | -Me | -Me | 418.5 | 419.4 | 14.47 |
| 294 | -H | -Me | -Me | -(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ - | -H | -Et | -Et | 418.5 | 419.4 | 15.72 |
| 295 | -H | -Me | -Me | -Me | -(CH ₂) ₃ - | -Me | -Me | 388.5 | 389.4 | 14.77 |
| 296 | -H | -Me | -Me | -(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ - | -H | -Me | -Me | 404.5 | 405.6 | 14.44 |

5

実施例 297～実施例 317

上記の実施例の他、実施例 67、実施例 68、実施例 69、実施例 70 および／または実施例 76 と同様な操作により、以下に記載した表 27 から表 29 に示す各化合物を合成した。

表 27

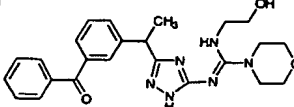
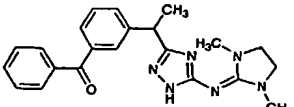
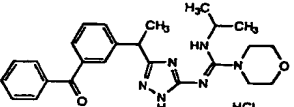
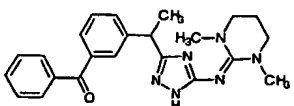
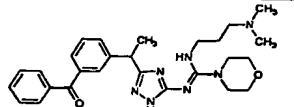
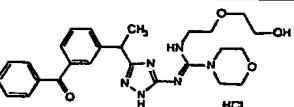
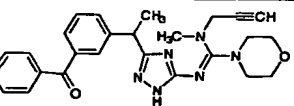
| 実施例 No. | 構造式 | 化合物名 | 1H NMR | | |
|------------|---|---|--------|----------------------|--|
| | | | MHz | Solvent | δ (ppm) |
| 297 |  | N'-[3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イルトN-(2-ヒドロキシエチル)-4-モルホリンカルボキシイミドアミド | 400 | CDCl ₃ | 1.70(d, 3H, J=7.3Hz), 3.25(q, 2H, J=5.0Hz), 3.37-3.44(m, 4H), 3.56-3.66(m, 2H), 3.69-3.75(m, 4H), 4.23(q, 1H, J=7.3Hz), 6.65(t, 1H, J=5.0Hz), 7.37-7.50(m, 3H), 7.55-7.62(m, 3H), 7.77-7.88(m, 3H) |
| 298 |  | [3-(1-[5-[(1,3-ジメチル-2-イミダゾリジニリデンアミノ)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]エチル]フェニル)フェニル]メタンオン | 400 | CDCl ₃ | 1.69(s, 3H, J=7.0Hz), 2.70(s, 6H), 3.39-3.41(m, 4H), 4.23(q, 1H, J=7.0Hz), 7.36-7.79(m, 9H) |
| 299 |  | N'-[3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イルトN-イソプロピル-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩 | 400 | d ₆ -DMSO | 1.09(d, 3H, J=6.4Hz), 1.10(d, 3H, J=6.4Hz), 1.63(d, 3H, J=7.2Hz), 3.31(br s, 4H), 3.54(br s, 4H), 3.67-3.73(m, 1H), 4.42(br q, 1H, J=6.7Hz), 7.51-7.72(m, 9H), 8.51(br s, 1H), 10.55(br s, 1H), 14.07(br s, 1H) |
| 300 |  | [3-(1-[5-[(1,3-ジメチルテトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデンアミノ)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]エチル]フェニル)フェニル]メタンオン | 400 | CDCl ₃ | 1.68(d, 3H, J=7.2Hz), 1.96(quint, 2H, J=6.1Hz), 2.84(s, 6H), 3.23-3.27(m, 4H), 4.21(q, 1H, J=7.2Hz), 7.37(t, 1H, J=7.7Hz), 7.44-7.47(m, 2H), 7.56-7.60(m, 3H), 7.77-7.82(m, 3H) |
| 301 |  | N'-[3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イルトN-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-4-モルホリンカルボキシイミドアミド | 400 | CDCl ₃ | 1.98(br d, 3H, J=5.9Hz), 2.35(br s, 2H), 2.91(br s, 6H), 3.52(br s, 10H), 3.88(br s, 2H), 4.82(br q, 1H, J=5.7Hz), 7.45-7.49(m, 3H), 7.57-7.62(m, 2H), 7.76-7.79(m, 2H), 7.85-7.86(m, 1H), 7.98(br s, 1H), 9.72(br s, 1H), 10.40(br s, 1H) |
| 302 |  | N'-[3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イルトN-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩 | 400 | d ₆ -DMSO | 1.63(d, 3H, J=7.2Hz), 3.27-3.50(m, 12H), 3.55(br s, 4H), 4.43(br q, 1H, J=7.0Hz), 7.50-7.72(m, 9H), 8.81(br s, 1H), 10.70(br s, 1H), 14.05(br s, 1H) |
| 303 |  | N'-[3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イルトN-メチル-N-(2-プロピニル)-4-モルホリンカルボキシイミドアミド | 400 | CDCl ₃ | 1.71(d, 3H, J=7.2Hz), 2.28(t, 1H, J=2.4Hz), 2.78(s, 3H), 3.20(m, 2H), 3.14-3.28(m, 4H), 3.59-3.67(m, 4H), 3.85(brs, 2H), 4.22(q, 1H, J=7.2Hz), 7.37-7.49(m, 3H), 7.54-7.64(m, 3H), 7.76-7.87(m, 3H) |

表 28

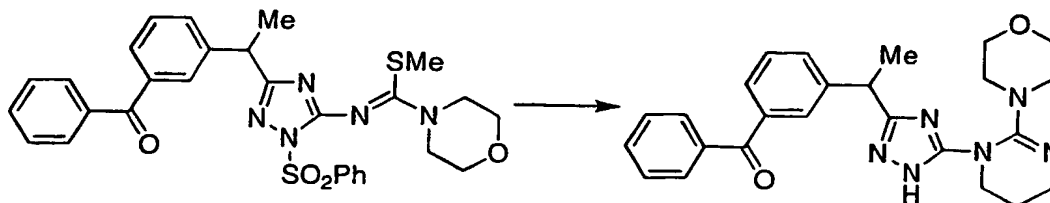
| 実施例 No. | 構造式 | 化合物名 | 1H NMR | | |
|------------|-----|---|--------|---------|---|
| | | | MHz | Solvent | δ (ppm) |
| 304 | | N'-[3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-4-モルホリンカルボキシイミダミド 二塩酸塩 | 300 | d6-DMSO | 1.65(d, 3H, J=7.14Hz), 1.94(br s, 4H), 2.98(br s, 2H), 3.35(br s, 6H), 3.56(br s, 8H), 4.40(q, 1H, J=6.6Hz), 7.50-7.74(m, 9H), 10.99(br s, 1H) |
| 305 | | N-(2-[[[3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]イミノ](4-モルホリル)メチル]アミノ)エチル)アセトアミド | 400 | CDCl3 | 1.65(s, 3H), 1.72(d, 3H, J=7.2Hz), 3.22-3.39(m, 8H), 3.67-3.75(m, 4H), 4.25(q, 1H, J=7.2Hz), 6.68(br, 1H), 7.37-7.68(m, 7H), 7.74-7.81(m, 2H), 7.73(m, 1H) |
| 306 | | N'-[3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]-N-[2-[(メチルスルホニル)アミノ]エチル]-4-モルホリンカルボキシイミダミド | 400 | CDCl3 | 1.72(d, 3H, J=7.2Hz), 2.79(s, 3H), 3.20(m, 2H), 3.31-3.42(m, 6H), 3.67-3.76(m, 4H), 4.29(q, 1H, J=7.2Hz), 6.54(brt, 1H, J=6.0Hz), 7.29(brt, 1H, J=5.4Hz), 7.37-7.51(m, 3H), 7.54-7.63(m, 3H), 7.75-7.81(m, 2H), 7.89(m, 1H) |
| 307 | | N'-[3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-メチル-N-プロピルグアニジン | 400 | CDCl3 | 0.83(t, 3H, J=7.4Hz), 1.46(m, 2H), 1.68(d, 3H, J=7.2Hz), 2.26(s, 3H), 2.49(t, 2H, J=6.4Hz), 2.84(s, 3H), 3.05(m, 2H), 3.30-3.43(m, 2H), 4.22(q, 1H, J=7.2Hz), 7.35-7.64(m, 6H), 7.75-7.84(m, 3H), 8.47(brs, 1H) |
| 308 | | [3-(1-{5-[[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピリミジン-2-イル]-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]エチル}フェニル)メチル]メタノン | 400 | CDCl3 | 1.12(t, 3H, J=7.0Hz), 1.66(d, 3H, J=7.0Hz), 1.93-1.99(m, 2H), 2.69(s, 3H), 3.21-3.25(m, 2H), 3.36-3.42(m, 4H), 3.50-3.52(m, 4H), 4.20(q, 1H, J=7.0Hz), 7.37(t, 1H, J=7.5Hz), 7.46-7.81(m, 8H) |
| 309 | | [3-(1-{5-[[3-(1-ヒドロキシエチル)-4-モルホリル]メチル]フェニル]メチル]メタノン 塩酸塩 | 400 | CD3OD | 1.75(d, 3H, J=7.2Hz), 1.96-2.14(m, 2H), 3.21-3.38(m, 4H), 3.48(m, 1H), 3.53-3.62(m, 4H), 3.64(m, 1H), 3.75(m, 1H), 3.86(m, 1H), 4.36-4.49(m, 2H), 7.47-7.58(m, 3H), 7.58-7.68(m, 3H), 7.68-7.81(m, 3H) |
| 310 | | [3-(1-{5-[[3-(4-モルホリル)メチル]フェニル]メチル]メタノン 塩酸塩 | 300 | CDCl3 | 1.89(d, 3H, J=7.2Hz), 3.52(brs, 8H), 3.67(brs, 8H), 4.79(q, 1H, J=7.2Hz), 7.42-7.50(m, 3H), 7.56-7.61(m, 2H), 7.74-7.78(m, 2H), 7.82-7.85(m, 1H), 8.03(brs, 1H) |

表 2 9

| 実施例 No. | 構造式 | 化合物名 | 1H NMR | | |
|------------|-----|--|--------|---------|---|
| | | | MHz | Solvent | δ (ppm) |
| 311 | | N'-(3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N,N-ジメチル-4-チオモルホリンカルボキシイミドアミド 1,1-ジオキソド 塩酸塩 | 400 | CD3OD | 1.75(d, 3H, J=7.2Hz), 3.00-3.28(m, 10H), 3.60-4.00(m, 4H), 4.43(q, 1H, J=7.2Hz), 7.50-7.56(m, 3H), 7.62-7.67(m, 3H), 7.73-7.90(m, 3H) |
| 312 | | N'-(3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N,N-ジエチル-4-チオモルホリンカルボキシイミドアミド 1,1-ジオキソド 塩酸塩 | 400 | CD3OD | 1.06-1.22(m, 6H), 1.75(d, 3H, J=7.2Hz), 3.09-3.31(m, 4H), 3.36-3.55(m, 4H), 3.69-3.95(m, 4H), 4.44(q, 1H, J=7.2Hz), 7.50-7.56(m, 3H), 7.61-7.68(m, 3H), 7.71-7.83(m, 3H) |
| 313 | | N'-(3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-メチルグアニジン 塩酸塩 | 400 | CDCl3 | 1.68(d, 3H, J=7.0Hz), 1.68-1.74(m, 2H), 2.18(s, 6H), 2.27(t, 2H, J=6.0Hz), 2.98(s, 3H), 3.32-3.35(m, 2H), 4.21(q, 1H, J=7.0Hz), 7.34-7.85(m, 9H), 8.33(brs, 2H) |
| 314 | | {3-[1-(5-[[4-モルホリニル]メチリデン]アミノ)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]エチル}フェニル(フェニル)メタノン 塩酸塩 | 400 | CD3OD | 1.76(d, 3H, J=6.8Hz), 1.88-2.10(m, 4H), 3.18-3.39(m, 4H), 3.49-3.70(m, 8H), 4.44(q, 1H, J=6.8Hz), 7.47-7.60(m, 3H), 7.60-7.73(m, 3H), 7.73-7.82(m, 3H) |
| 315 | | N'-(3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-エチル-4-メチル-1-ピペラジニカルボキシイミドアミド 二塩酸塩 | 400 | CD3OD | 1.22(t, 3H, J=6.9Hz), 1.74(d, 3H, J=6.9Hz), 2.94(s, 3H), 3.15-3.37(m, 4H), 3.45-3.73(m, 4H), 4.00(q, 2H, J=6.9Hz), 4.43(q, 1H, J=6.9Hz), 7.49-7.58(m, 3H), 7.58-7.69(m, 3H), 7.69-7.81(m, 3H) |
| 316 | | N'-(3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-(5-ヒドロキシヘキシル)-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩 | 400 | CDCl3 | 1.31-1.39(m, 2H), 1.43-1.53(m, 4H), 1.69(d, 3H, J=7.2Hz), 3.17(q, 2H, J=5.0Hz), 3.26-3.34(m, 4H), 3.53(t, 2H, J=6.4Hz), 3.68-3.70(m, 4H), 4.23(q, 1H, J=7.2Hz), 7.40(t, 1H, J=7.7Hz), 7.43-7.49(m, 2H), 7.53-7.61(m, 3H), 7.76-7.84(m, 3H), 8.85(brs, 1H) |
| 317 | | N'-(3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩 | 300 | d6-DMSO | 1.63(d, 3H, J=7.1Hz), 3.24(br s, 4H), 3.56(br s, 4H), 4.05(br s, 2H), 4.37(br s, 1H), 7.53-7.73(m, 9H) |

実施例 3 1 8

5 (3-{1-[5-(2-(4-モルホリニル)-5,6-ジヒドロ-1(4H)-ピリミジニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]エチル}フェニル)(フェニル)メタノン

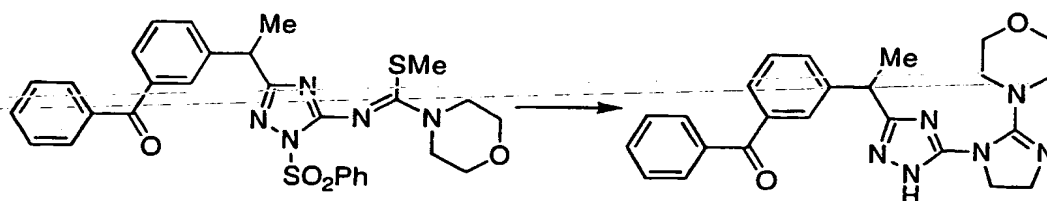


- 参考例 5 5 で得た化合物 (1.0g) をジオキサン (10ml) に溶かし、3-アミノ-1-
 -プロパノール (1ml) を加え、70℃で1時間加熱攪拌した。室温に冷却後、酢酸
 エチル、水を加え、分液、抽出した。有機層を水洗、乾燥後、濃縮し、残渣をジ
 クロロメタン (20ml) に溶かした。0℃に冷却後、トリエチルアミン (0.41ml)
 5、塩化メタンスルホニル (0.24ml) を加え、2時間攪拌した。飽和塩化アンモニ
 ウム水溶液中に反応液を流し込み、酢酸エチル、水を加え、分液、抽出した。有
 機層を水洗、乾燥後、濃縮した。得られた残渣をジオキサン (40ml) に溶かし、
 2N水酸化ナトリウム水溶液 (10ml) を加え、70℃で1時間加熱攪拌した。室温に
 冷却後、水、酢酸エチルを加え、分液した。水層をクロロホルムで5回抽出し、
 10 硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、目的物を0.62g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.69(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 1.84(m, 2H), 3.01-
 3.09(m, 4H), 3.38-3.47(m, 2H), 3.58-3.72(m, 4H), 3.77-3.85(m, 2H), 4.24(
 q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.38-7.51(m, 3H), 7.56-7.66(m, 3H), 7.77-7.83(m, 3H)

15 実施例 3 1 9

[3-(1-{5-[2-(4-モルホリニル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル]-1H-1,2
 ,4-トリアゾール-3-イル}エチル)フェニル](フェニル)メタノン



- 参考例 5 5 で得た化合物とエタノールアミンから、実施例 3 1 8 と同様な操作
 20 により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.77(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.30-3.42(m, 4H),
 3.57-3.64(m, 4H), 3.71-3.77(m, 2H), 4.10(brt, $J=8.3\text{Hz}$), 4.52(q, 1H, $J=7.$
 2Hz), 7.40-7.50(m, 3H), 7.57-7.68(m, 3H), 7.75-7.80(m, 3H)

実施例 3 2 0

{3-[1-(5-アミノ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-yl)エチル]フェニル}(フェニル)メ
タノン 塩酸塩



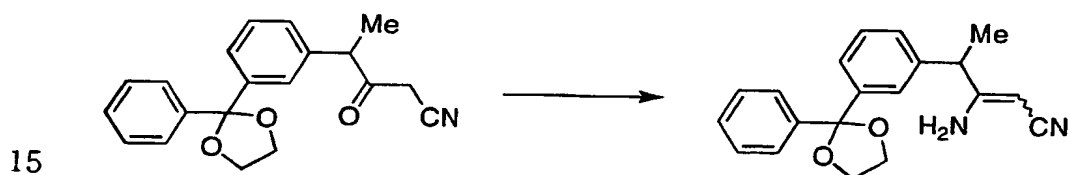
参考例 5 0 で得た化合物を 1M-塩酸/エーテル溶液で処理し目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.67(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 4.27(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$),
7.50-7.60(m, 4H), 7.62-7.70(m, 3H), 7.74-7.78(m, 2H)

10

参考例 1

3-アミノ-4-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]-2-ペンテンニ
トリル

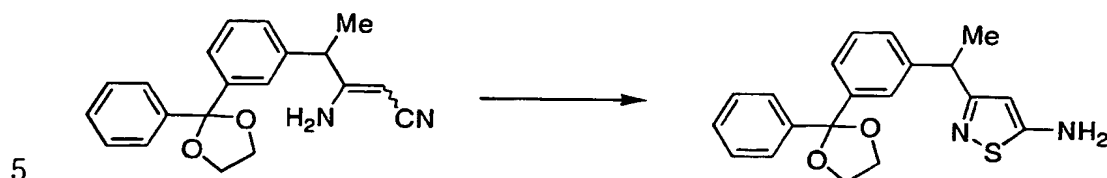


参考例 3 4 で得た化合物 (20g) をエタノールに溶かし、アンモニアを加え、オートクレーブ中、 170°C で 10 時間加熱した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルクロマトグラフィで精製して、目的物 (15.2g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.44(d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.57(d, $J=7.1\text{Hz}$), (total
20 3H, 5:1), 3.54(q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.34(q, $J=7.1\text{Hz}$), (total 1H, 5:1), 3.99-4.1
1(m, 5H), 4.53(br, 2H), 7.13-7.52(m, 9H)

参考例 2

3-{1-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]エチル}-5-イソチア
ゾールアミン



参考例 1 で得た化合物(18.3g)にピリジン(100mL)中、硫化水素を40時間作用させピリジンを減圧除去し、粗チオアミド中間体(23.6g)を得た。このチオアミドをアセトニトリル(240mL)/水(100mL)に溶かし、過酸化水素(9.5mL)を氷冷下滴下し1時間攪拌した。アセトニトリルを減圧除去し水性残さに飽和食塩水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を乾燥し溶媒を減圧除去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル4:1~1:1)で精製して目的物(7.5g)を得た。

10

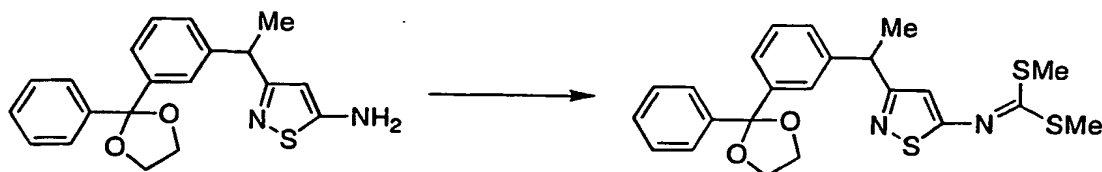
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.61(d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 4.05(s, 4H), 4.09(q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$), 4.30(br. s, 2H), 5.97(s, 1H), 7.13-7.18(m, 1H), 7.21-7.36(m, 5H), 7.44-7.53(m, 3H).

15

参考例 3

ジメチル 3-{1-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]エチル}-5-
イソチアゾリルジチオイミドカーボネート

20

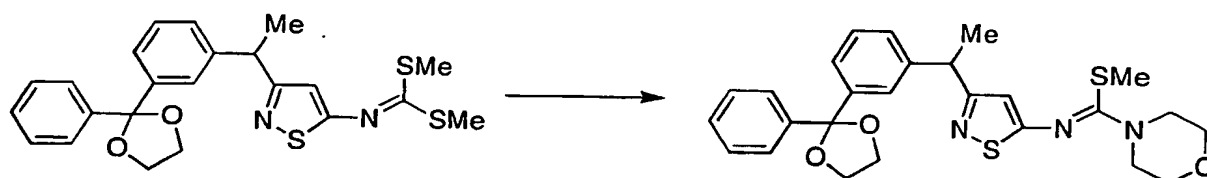


参考例 2 で得た化合物を用い、参考例 8 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.67(d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 2.56(br. s, 6H), 4.05(s, 4H), 4.23(q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$), 6.61(s, 1H), 7.14–7.19(m, 1H), 7.21–7.35(m, 5H), 7.47–7.52(m, 3H).

5 参考例 4

メチル N -(3-{1-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]エチル}-5-イソチアゾリル)-4-モルホリンカルボイミドチオエート

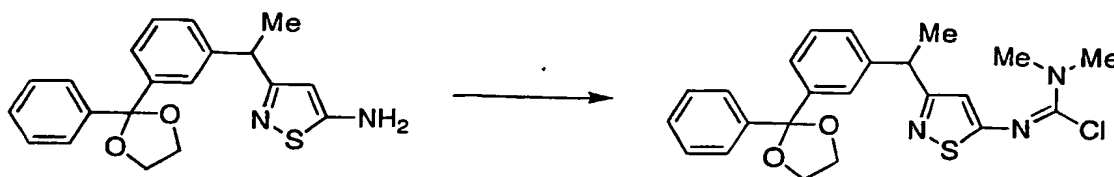


10 参考例 3 で得た化合物を用い、参考例 9 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.65(d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 2.23(s, 3H), 3.72(br. s, 8H), 4.04(s, 4H), 4.18(q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$), 6.45(s, 1H), 7.15–7.35(m, 6H), 7.47–7.51(m, 3H).

15 参考例 5

N,N -ジメチル- N' -(3-{1-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]エチル}-5-イソチアゾリル)カルボアミミジック クロリド

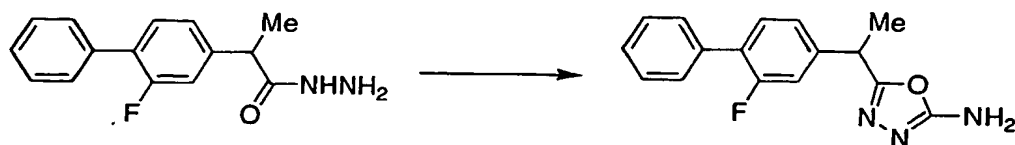


20 参考例 2 で得た化合物 (3.00g) の塩化メチレン溶液 (50mL) にホスゲンイミニウムクロライド (1.5g) を加え、1時間攪拌した。クロロホルム (100mL) を加え飽和重曹水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を溜去して目的物 (4.00g) を得た

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.65(d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 3.17(s, 6H), 4.04(s, 4H), 4.19(q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$), 6.49(s, 1H), 7.14-7.35(m, 6H), 7.48-7.52(m, 3H).

5 参考例 6

5-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン



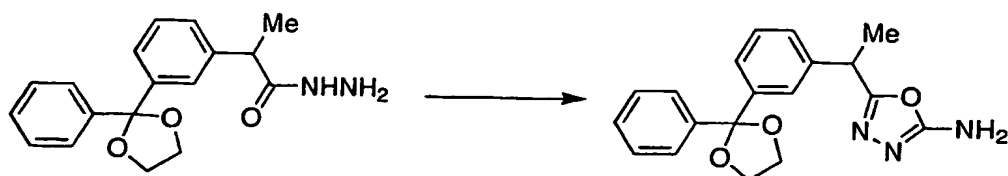
- 10 公知化合物である2-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパノヒドラジン(Zagazig J. Pharm. Sci. (1996), 5(1), 29-35)(7.26g)のジオキサン(100ml)溶液に、重曹(2.60g)の水(35ml)溶液を加え、続いて、95%-プロモシアン(3.45g)を加え、室温で7時間攪拌後、氷冷した。析出した結晶を濾過して乾燥し、目的物(5.18g)を得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 1.59(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 4.34(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 6.92(br-s, 2H), 7.17-7.25(m, 2H), 7.37-7.55(m, 6H)

参考例 7

5-{1-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]エチル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン

20

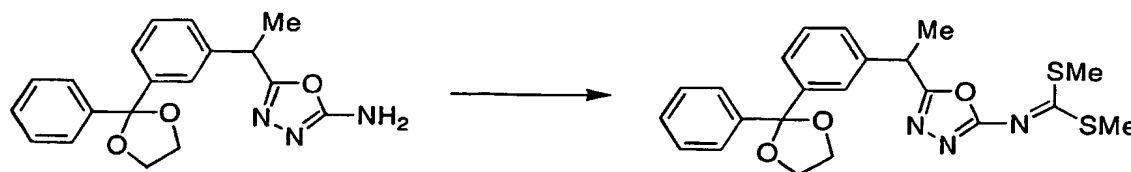


参考例 2 1 で得た化合物(32.88g)をジオキサン(500ml)に溶かし、重曹(9.73g)の水(150ml)溶液を加え、続いて、95%-ブロモシアン(12.92g)を加え、室温で3時間攪拌後、水(50ml)を加え、さらに1.5時間攪拌後、氷冷した。析出した結晶を濾過して乾燥し、目的物(23.10g)を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ ppm: 11.67(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 4.03-4.08(m, 4H), 4.16(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 4.92(br-s, 2H), 7.17-7.52(m, 9H)

参考例 8

- ジメチル 5-{1-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]エチル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イルジチオイミドカーボネート



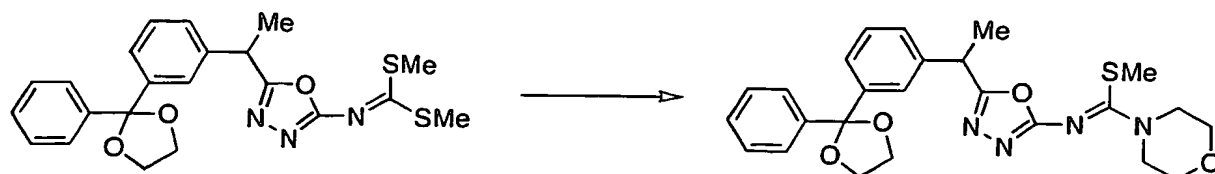
- 窒素雰囲気下、参考例 7 で得た化合物(19.64g)をDMF(58ml)に溶かし、0℃で20M-水酸化ナトリウム水溶液(3.5ml)を10分かけて滴下し、30分攪拌後、二硫化炭素(8.86g)を滴下し、さらに30分攪拌後、20M-水酸化ナトリウム水溶液(3.5ml)を10分かけて滴下し、室温に戻して30分攪拌後、0℃でヨードメタン(19.83g)を加え、4時間攪拌後、反応液を水(500ml)に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン/酢酸エチル=5/1~5/2)にて精製し、目的物(20.18g)を得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.73(d, 3H, $J=7.3\text{Hz}$), 2.60(s, 6H), 4.05(s, 4H), 4.30(q, 1H, $J=7.3\text{Hz}$), 7.22-7.39(m, 6H), 7.48-7.53(m, 3H)

参考例 9

メチル N-(5-{1-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]エチル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ジチオイミドカーボネート

,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-モルホリンカルボキシイミドチオエート

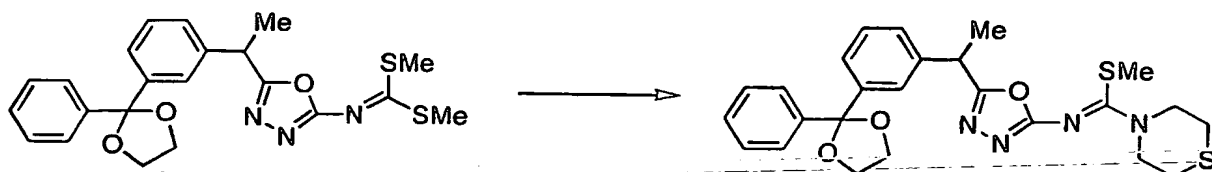


窒素雰囲気下、参考例 8 で得た化合物 (14.26g) を THF (280ml) に溶かし、モルホリン (3.37g) を加え、室温で 3 時間攪拌後、減圧濃縮し、シリカゲルカラム (クロロホルム) にて精製し、目的物 (15.51g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.70(d, 3H, $J=7.3\text{Hz}$), 2.03(s, 3H), 3.68-3.72(m, 4H), 3.77-3.81(m, 4H), 4.04(s, 4H), 4.24(q, 1H, $J=7.3\text{Hz}$), 7.24-7.38(m, 6H), 7.46-7.50(m, 3H)

参考例 10

メチル N-(5-{1-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキサラン-2-イル)フェニル]エチル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-チオモルホリンカルボキシイミドチオエート



窒素雰囲気下、参考例 8 で得た化合物 (11.25g) を THF (250ml) に溶かし、チオモルホリン (2.76g) を加え、室温で 12 時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (クロロホルム/メタノール=1/0~100/1~50/1) にて精製し、目的物 (12.37g, 黄色液体) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.70(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 2.02(s, 3H), 2.66-2.70(m, 4H), 4.04-4.09(m, 4H), 4.24(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.22-7.39(m, 6H), 7.47-7.50(m, 3H)

参考例 1 1

(3-ブロモ-4-メチルフェニル)(フェニル)メタノン

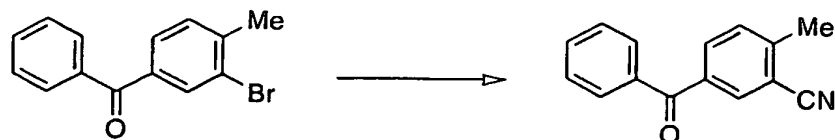
3-ブロモ-4-メチル安息香酸(10g)に塩化チオニル (50ml)、DMF (0.1ml)を順次、滴下したのち、塩化カルシウム管を付け、4時間加熱還流した。室温に冷却後、減圧濃縮し塩化3-ブロモ-4-メチルベンゾイルを得た。窒素雰囲気下、室温で得られた残渣のベンゼン (100ml)溶液に塩化アルミニウム (7.4g)を加えた後、6
10 時間加熱還流した。室温に冷却後、反応液を10%塩酸水溶液 (300ml)にあけ、トルエン (200ml)にて2回抽出した。得られた有機層を10%水酸化ナトリウム水溶液 (200ml)、飽和食塩水 (200ml)で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧濃縮した。

得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:10)にて精製を行い、目的物(8.8g)を得た。
15

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.49 (s, 3H), 7.35 (d, 1H, $J=10.5$ Hz), 7.50 (dd, 1H, $J=11.0$ Hz), 7.51 (d, 1H, $J=10.5$ Hz), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.76-7.80 (m, 2H), 7.98 (s, 1H, $J=2.0$ Hz).

20 参考例 1 2

5-ベンゾイル-2-メチルベンゾニトリル

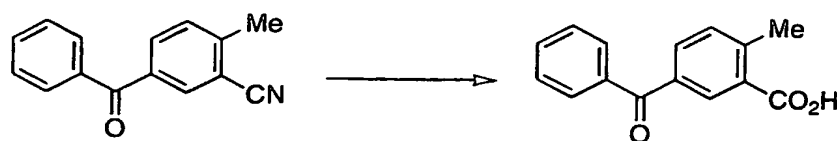


参考例 1 1 で得た化合物(5.0g)をN-メチル-2-ピロリジノン(10ml)に溶かし、室温でシアン化銅 (I) (2.0g)を加え、180℃下に4時間加温した。室温に冷却後、反応液を10%エチレンジアミン水溶液 (200ml)にあげ、酢酸エチル (100ml)にて3
 5 回抽出を行った。得られた有機層を水 (200ml)、飽和食塩水 (200ml)で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:6)にて精製を行い、目的物(3.4g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.66 (s, 3H), 7.47 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.52 (dd, 2H, $J=7.5$ Hz), 7.64 (dd, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.77 (d, 2H, $J=7.0$ Hz), 7.
 10 95 (d, 1H, $J=2.0, 8.0$ Hz), 8.03 (s, 1H, $J=2.0$ Hz).

参考例 1 3

5-ブromo-2-メチル安息香酸



15

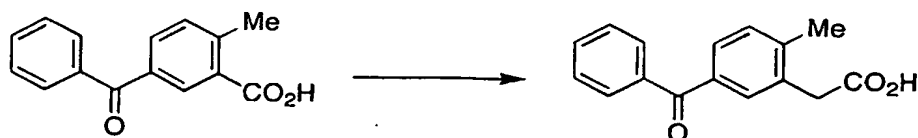
参考例 1 2 で得た化合物(1.4g)をエタノール (20ml)溶かし、室温で4N-NaOH水溶液 (5ml)を加え、3時間加熱還流した。室温に冷却後、反応液を水 (100ml)にあげ、酢酸エチル (100ml)にて抽出を行った。得られた有機層を飽和食塩水 (100ml)で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して 5-ベンゾイル-2-メチル
 20 ベンズアミドを得た。得られた残渣の75%硫酸水溶液 (50ml)に氷冷下、亜硝酸ナトリウム (1.7g)水溶液 (10ml)をゆっくりと滴下した。30分後反応液を室温に戻し、6時間攪拌した。反応液を氷水 (200ml)にあげ、クロロホルム (100ml)にて

抽出した。得られた有機層に、5%重曹水 (50ml)を加え、水層を抽出した。水層にクロロホルム (100ml)を加えた後、10%塩酸水溶液にて酸性にし、有機層を2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して 目的物(1.3g)を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.75 (s, 3H), 7.43 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.51 (dd, 2H, $J=7.5$ Hz), 7.62 (dd, 1H, $J=7.0$ Hz), 7.80 (d, 2H, $J=7.0$ Hz), 7.94 (d, 1H, $J=2.0, 8.0$ Hz), 8.49 (s, 1H, $J=2.0$ Hz).

参考例 1 4

- 10 (5-ベンゾイル-2-メチルフェニル)酢酸



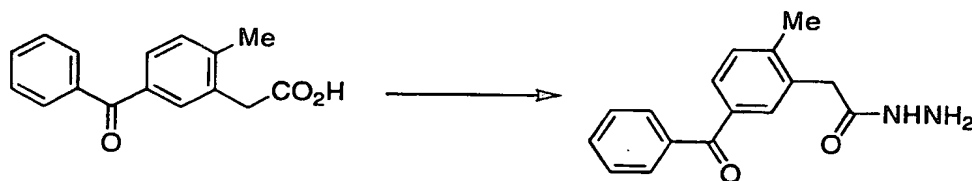
- 窒素雰囲気下、室温で参考例 1 3 で得た化合物(3.0g)の塩化メチレン溶液 (30 ml)にオキサリルクロリド (3.3ml)を加え、12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、トルエン共沸を2回行った。2-(2-エトキシ)エトキシエタノール (40ml)、ジエチルエーテル (80ml)、ジアザルド(13g)の混合溶液に室温で水酸化カリウム (4.2g)水溶液 (14ml)をゆっくりと加え、発生させたジアゾメタンガスを窒素気流下、得られた残渣のテトラヒドロフラン (25ml)、ジエチルエーテル (25ml)混合溶液に吹き込み、攪拌した。1時間攪拌後、1時間窒素気流下に放置した後、減圧濃縮した。続いて、室温でチオ硫酸ナトリウム (5.3g)水溶液 (50ml)に酸化銀 (2.9g)を加えた後、65℃下に加温し、そこに得られた残渣の1,4-ジオキサン (25ml)溶液を滴下した。2時間後、沈殿物を水 (50ml)とクロロホルム (50ml)にて濾取し、ろ液を水 (100ml)にあけクロロホルム (100ml)にて抽出した。得られた有機層を飽和食塩水 (100ml)で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃

縮した。得られた残渣にクロロホルム (100ml)、5%水酸化ナトリウム水溶液(100 ml)を加え水層を抽出した。得られた水層にクロロホルム (100ml)を加えた後、10%塩酸水溶液にて水層を酸性にし、有機層を2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水 (100ml)にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して 目的物(5 2.9g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.41 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 7.38 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.49 (dd, 2H, J=8.0 Hz), 7.58 (dd, 1H, J=8.0 Hz), 7.64 (d, 1H, J=1.5, 8.0 Hz), 7.70 (s, 1H, J=1.5 Hz), 7.78 (d, 2H, J=1.5, 8.0 Hz).

10 参考例 1 5

2-(5-ベンゾイル-2-メチルフェニル) アセトヒドラジド



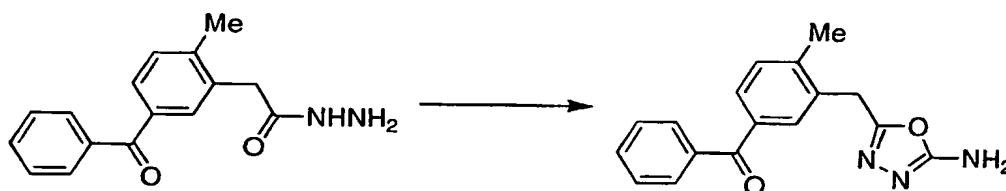
参考例 1 4 で得た化合物(1.0g)を塩化メチレン (20ml)に溶かし、室温でオキ
 15 サリルクロリド (2ml)を加え、6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエン
 共沸を2回行い、塩化(5-ベンゾイル-2-メチルフェニル)アセチルを得た。窒素雰
 囲気下、氷冷下で塩化(5-ベンゾイル-2-メチルフェニル)アセチルのテトラヒド
 ロン溶液 (20ml)をヒドラジン-水和物 (3.8ml)のテトラヒドロフラン (20ml)溶
 液に、ゆっくりと滴下した。30分後、反応液を水 (50ml)にあけ酢酸エチル (50m
 20 l)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃
 縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノ
 ール=20:1)にて精製し、目的物(0.60g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.40 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.88 (brs, 2H)

, 6.63 (brs, 1H), 7.32 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.49 (dd, 2H, J=8.0 Hz), 7.60 (dd, 1H, J=1.5, 8.0 Hz), 7.64 (d, 1H, J=1.5, 8.0 Hz), 7.68 (s, 1H, J=1.5 Hz), 7.78 (d, 2H, J=1.5, 8.0 Hz).

5 参考例 1 6

{3-[(5-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-4-メチルフェニル}(フェニル)メタノン

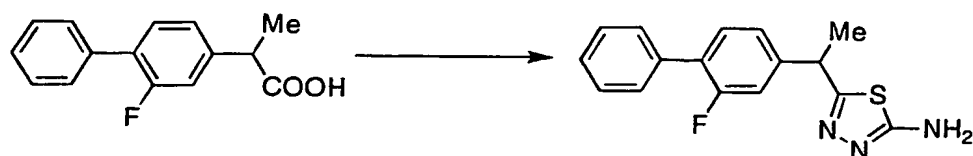


- 10 参考例 1 5 で得た化合物(0.60g)をジオキサン (20ml)に溶かし、室温で炭酸水素ナトリウム (0.21g)水溶液 (4ml)、プロモシアン (0.26g)を順次加え、3時間攪拌した。反応液を飽和重曹水 (100ml)にあけ、酢酸エチル (100ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水 (100ml)で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=20
- 15 :1)にて精製し、目的物(0.61g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.46 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 4.95 (brs, 2H), 7.30 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.48 (dd, 2H, J=8.0 Hz), 7.57-7.64 (m, 2H), 7.74 (s, 1H, J=1.5 Hz), 7.78 (d, 2H, J=1.5, 8.0 Hz).

20 参考例 1 7

5-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,3,4-チアジアゾール2-アミン



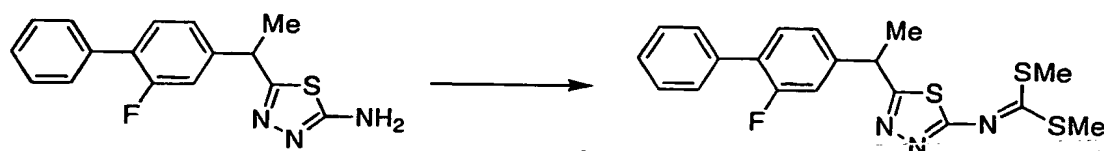
フルルビプロフェン(10.0g)をジオキサン(100ml)に溶かし、チオセミカルバジ
ド(3.73g)を加え、90℃で30分加熱攪拌した。オキシ塩化リン(3.75ml)を添加後
、6時間反応液を還流し、室温まで冷却後、減圧濃縮した。残渣にクロロホルム
5、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、攪拌後、分液、抽出した。有機層を乾燥
後、減圧濃縮し、得られた粗結晶を再結晶(エタノール)し、目的物(8.0g)を得た
。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.78(d, 3H, $J=7.3\text{Hz}$), 4.44(q, 1H, $J=7.3\text{Hz}$)
、5.16(br-s, 2H), 7.08-7.19(m, 2H), 7.33-7.56(m, 6H)

10

参考例 18

ジメチル 5-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル) エチル]-1,3,4-チアジ
アゾール2-イルジチオイミドカーボネート



15

参考例 17 で得た化合物を用い、参考例 26 と同様の操作により目的物を得た
。

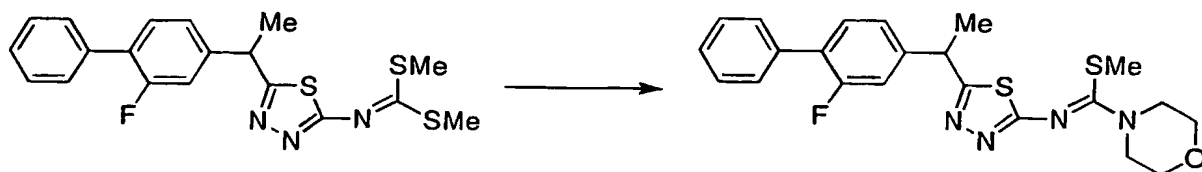
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.84(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 2.59(s, 6H), 4.56(q,
1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.11-7.22(m, 2H), 7.32-7.56(m, 6H)

20

参考例 19

メチル N-{5-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル) エチル]-1,3,4-チアジ

アゾール2-イル}-4-モルホリンカルボイミドチオエート

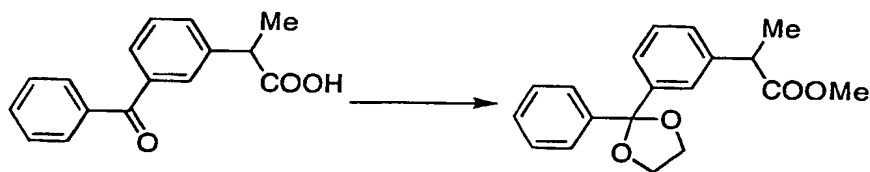


5 参考例 18 で得た化合物を用い、参考例 27 と同様の操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.81(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 2.24(s, 3H), 3.70-3.85(m, 8H), 4.52(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.10-7.22(m, 2H), 7.32-7.56(m, 6H)

参考例 20

10 2-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]プロパン酸メチル

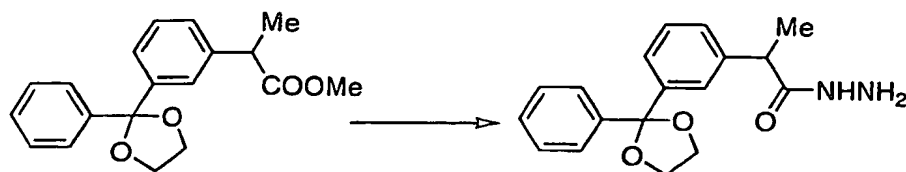


文献記載の方法(特開昭63-152368)と同様にして、ケトプロフェンより目的物を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.48(d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 3.63(s, 3H), 3.71(q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$), 4.05-4.07(m, 4H), 7.23-7.52(m, 9H)

参考例 21

2-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]プロパノヒドラジン

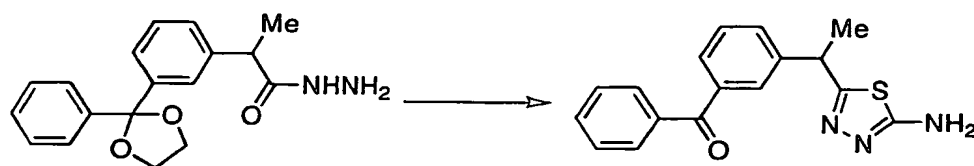


参考例 20 で得た化合物(10.0g)にエタノール(10ml)、ヒドラジン・一水和物(6ml)を加え、2時間還流した。室温まで冷却後、水中に反応液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥後、減圧濃縮し、目的物(9.8g)を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.52(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.52(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.80(br-s, 2H), 4.01-4.11(m, 4H), 6.55(br-s, 1H), 7.19-7.54(m, 9H)

参考例 2 2

{3-[1-(5-アミノ-1,3,4-チアジアゾール2-イル)エチル]フェニル}(フェニル)メ
 10 タノン



参考例 2 1 で得た化合物(12.4g)のクロロホルム(100ml)溶液に、室温でイソチオシアン酸ベンゾイル(4.8ml)を滴下し、30分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、
 15 残渣を濃硫酸(50ml)に溶かし、室温で30分攪拌後、70℃で4時間攪拌した。反応液を氷中に注ぎ、5N-水酸化ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムで精製し、目的物(4.2g)を得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.78(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 4.48(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 5.05(br-s, 2H), 7.41-7.82(m, 9H)

参考例 2 3

2-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパンアミド



- フルルビプロフェン(30.0g)、トルエン(300ml)、塩化チオニル(9.4ml)、およびDMF(2滴)の混合物を2時間還流した。室温に冷却後、溶媒を濃縮し、さらにトルエン(100ml)を加え共沸した。減圧濃縮し、残渣にトルエン(300ml)を加え、反応液を20℃以下に保ちながらアンモニアガスを吹き込んだ。3時間後、水、酢酸エチルを加えた後、分液抽出した。有機層を水洗、乾燥後、減圧濃縮し、目的物(28.6g)を得た。
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.56(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.64(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 5.42(br-s, 1H), 5.58(br-s, 1H), 7.11-7.19(m, 2H), 7.34-7.56(m, 6H)

参考例 2 4

N'-クロロ-2-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパンイミドアミド



- 参考例 2 3 で得た化合物(20.0g)にジメチル硫酸(8.1ml)を加え、100℃で6時間攪拌した。室温まで冷却後、2日間攪拌した。得られた油状物に酢酸エチルを加え、飽和重曹水で中和し、有機層を分液、抽出し、水洗、乾燥後、減圧濃縮した。
- 20 残渣をメタノール(200ml)に溶かし、塩化アンモニウム(4.4g)を加え、3.5時間還流した。反応液を減圧濃縮後、水100ml、酢酸エチル100mlを加え、抽出した。水層にジエチルエーテル(100ml)を加え2層系とした後、0℃に冷却し、次亜塩素

酸ナトリウム水溶液を反応が終了するまで滴下した。有機層を抽出し、水洗、乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムで精製し、目的物(7.0g)を得た。

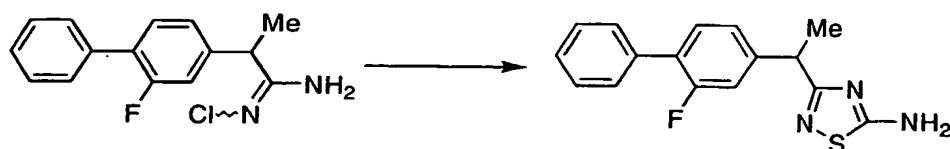
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.59(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.87(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 5.10(br-s, 2H), 7.09-7.20(m, 2H), 7.35-7.59(m, 6H)

5

参考例 2 5

3-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,2,4-チアジアゾール5-アミン

10

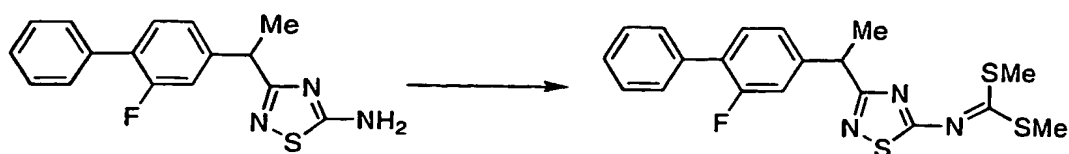


参考例 2 4 で得た化合物(7.0g)のメタノール(140ml)溶液に、0℃で、チオシアン酸カリウム(3.7g)を加え、30分攪拌した後、室温に戻し、3日間攪拌した。減圧濃縮後、水、酢酸エチルを加え分液、抽出し、有機層を水洗、乾燥後、減圧濃縮し、目的物(6.9g)を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.70(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 4.26(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 5.50(br-s, 2H), 7.09-7.18(m, 2H), 7.31-7.55(m, 6H)

参考例 2 6

20 ジメチル 3-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,2,4-チアジアゾール5-イルジチオイミドカーボネート



参考例 2 5 で得た化合物 (2.70g) を DMF (9mL) に溶かし、0℃で20M水酸化ナトリウム水溶液 (0.54mL) を滴下し、0℃で30分間かき混ぜた後、二硫化炭素 (1.08mL) を滴下し、さらに0℃で30分間かき混ぜた。20M水酸化ナトリウム水溶液 (0.54mL) を再び加え、0℃で30分間かき混ぜた後、ヨウ化メチル (1.12mL) を

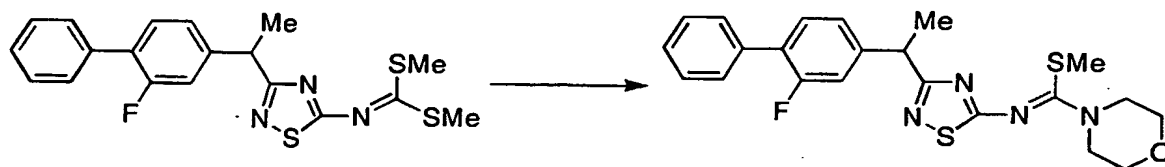
5 滴下し、室温でさらに2時間かき混ぜた。反応混合物を飽和食塩水中にわけ、酢酸エチルで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥した後、エバポレータで濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル=9/1-4/1) で精製して、淡黄色油状の目的物 (2.61g) を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.78(d, 3H, J=7.1Hz), 2.64(s, 6H), 4.47(q, 1

10 H, J=7.20Hz), 6.91-7.23(m, 2H), 7.31-7.45(m, 4H), 7.49-7.54(m, 2H)

参考例 2 7

メチル N-{3-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,2,4-チアジ
アゾール5-イル}-4-モルホリンカルボイミドチオエート



参考例 2 6 で得た化合物 (2.61g) をエタノール (6.5mL) に溶かし、室温でモルホリン (1.13mL) を加え、1時間攪拌した。反応混合物を飽和食塩水中にわけ、酢酸エチルで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥した後、エバポレータで濃縮した。

20 残さをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製して、黄色油状の目的物 (2.35g) を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.77(d, 3H, J=7.1Hz), 2.25(s, 3H), 3.72-3.7

5(m, 4H), 3.87-3.90(m, 4H), 4.40(q, 1H, J=7.2Hz), 7.15-7.23(m, 2H), 7.31-7.45(m, 4H), 7.51-7.53(m, 2H)

参考例 2 8

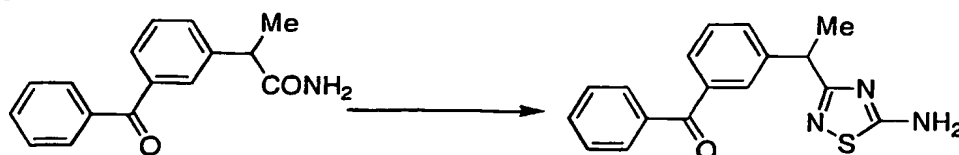
2-(3-ベンゾイルフェニル)プロパンアミド

ケトプロフェン(50.0g)に、トルエン(500ml)、塩化チオニル (15ml)、DMF(1
滴)を加え、90℃で1時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮し、得ら
れた残渣から25.5gをとり、トルエン(250ml)に溶かした。室温でアンモニアガス
を吹き込み、反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾
10 燥後、減圧濃縮し、目的物 (22.5g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.56(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.69(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$)
, 5.52(br-s, 2H), 7.44-7.84(m, 9H)

参考例 2 9

15 {3-[1-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール3-イル)エチル]フェニル}(フェニル)メ
タノン



参考例 2 8 で得た化合物を用い、参考例 2 4 および参考例 2 5 と同様の操作に
20 より目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.69(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 4.26(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$)
, 6.09(br-s, 2H), 7.35-7.64(m, 6H), 7.74-7.84(m, 3H)

参考例 3 0

ジメチル 3-[1-(3-ベンゾイルフェニル) エチル]-1,2,4-チアジアゾール5-イル
ジチオイミドカーボネート



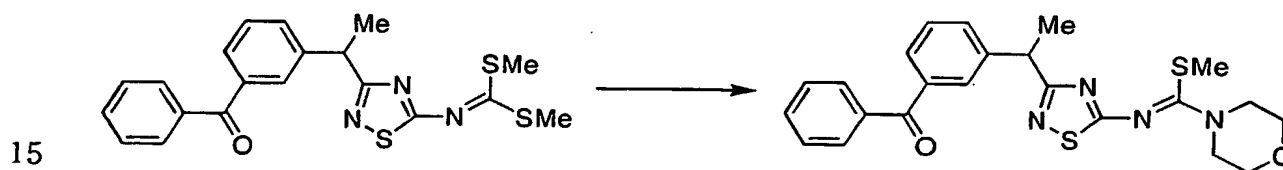
参考例 2 9 で得た化合物を用い、参考例 2 6 と同様の操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.77(d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 2.62(s, 6H), 4.50(q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$), 7.36-7.86(m, 9H)

10

参考例 3 1

メチル N-{3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,2,4-チアジアゾール5-イル}
-4-モルホリンカルボイミドチオエート



参考例 3 0 で得た化合物 (2.14g) をエタノール (50mL) に溶かし、室温でモルホリン (0.68mL) を加え、4時間かき混ぜた。反応混合物をエバポレータで濃縮し、残さを飽和食塩水中にあげ、酢酸エチルで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥した後、エバポレータで濃縮した。残さをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製して、無色油状の目的物 (1.79g) を得た。

20

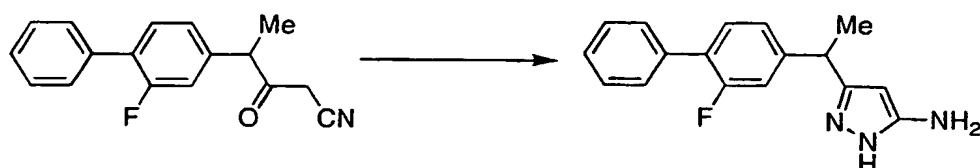
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.75(d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 2.22(s, 3H), 3.70-3.73(m, 4H), 3.85-3.88(m, 4H), 4.44(q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$), 7.37-7.68(m, 6H), 7.7

6-7.80(m, 3H)

参考例 3 2

3-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1H-ピラゾール-5-アミン

5

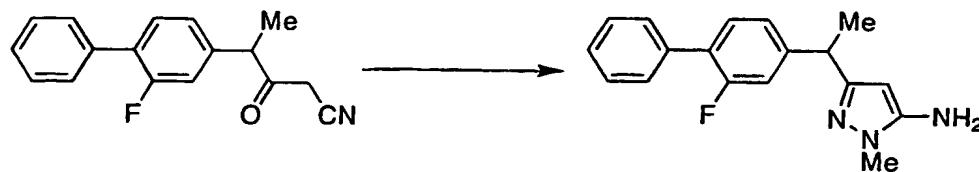


公知化合物であるシアノ体：4-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-オキソペンタンニトリル(2.00g)(特開昭63-152368)をエタノール(30ml)、酢酸(20ml)に溶解し、ヒドラジン・一水和物(0.73ml)を加え、室温で10時間攪拌後、50℃で5時間攪拌した。反応液をトルエンと共に濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製し、目的物(1.95g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.41(d, 3H, $J=7.3\text{Hz}$), 4.07(q, 1H, $J=7.3\text{Hz}$), 5.15(s, 1H), 6.87-7.55(m, 8H)

15

参考例 3 3

3-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン

20

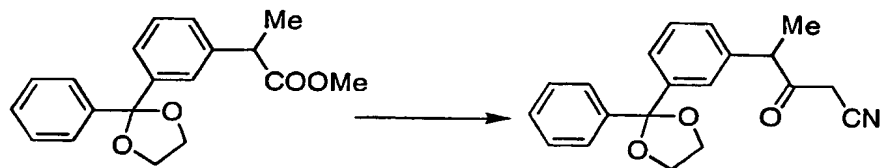
公知化合物であるシアノ体：4-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-オキソペンタンニトリル(3.0g)(特開昭63-152368)のエタノール(30ml)溶液に、メ

チルヒドラジン(1.2ml)を加え、60℃で3時間加熱した。反応液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチルのみ)で精製し、目的物(2.6g)を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.58(d, 3H, J=7.2Hz), 3.42(br-s, 2H), 3.62(s, 3H), 4.05(q, 1H, J=7.2Hz), 5.36(s, 1H), 7.02-7.14(m, 2H), 7.28-7.53(m, 6H)

参考例 3 4

3-オキソ-4-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]ペンタンニトリル

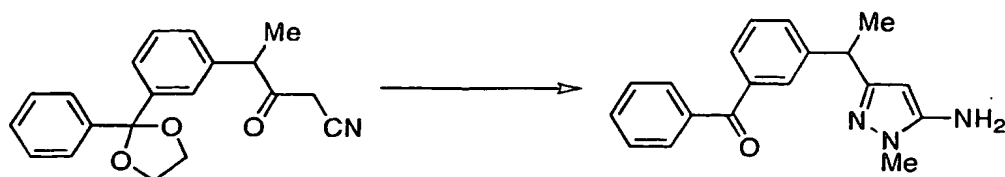


60%-水素化ナトリウム(8.44g)のTHF(200ml)懸濁液を加熱還流した中に、参考例 2 0 で得た化合物(30.0g)とアセトニトリル(8.67g)のTHF(100ml)溶液を4時間かけて滴下した。滴下終了後、さらに2時間加熱還流した後、室温に戻し、飽和塩化アンモニウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムで精製して目的物(28.2g)を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.42(d, 3H, J=7.0Hz), 3.33(s, 2H), 3.88(q, 1H, J=7.0Hz), 4.03-4.08(m, 4H), 7.25-7.51(m, 9H)

参考例 3 5

{3-[1-(5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)エチル]フェニル}(フェニル)メタノン

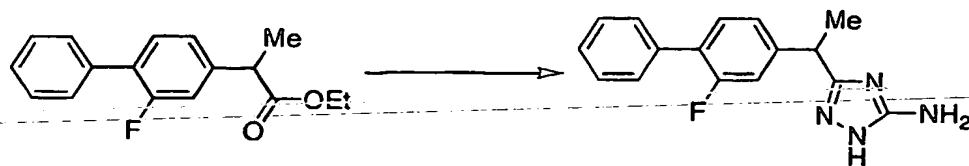


参考例 3 4 で得た化合物(4.0g)のエタノール(40ml)溶液に、メチルヒドラジン(1.3ml)を加え、60℃で3時間加熱した。室温に冷却後、反応液を減圧濃縮し、残渣をTHF(20ml)に溶かした。1N-塩酸(20ml)を加え、60℃で2.5時間加熱した。1N-水酸化ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル(酢酸エチルのみ)で精製し、目的物(2.3g)を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.60(d, 3H, J=7.2Hz), 3.42(br-s, 2H), 3.62(s, 3H), 4.11(q, 1H, J=7.2Hz), 5.33(s, 1H), 7.34-7.82(m, 9H)

参考例 3 6

3-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン



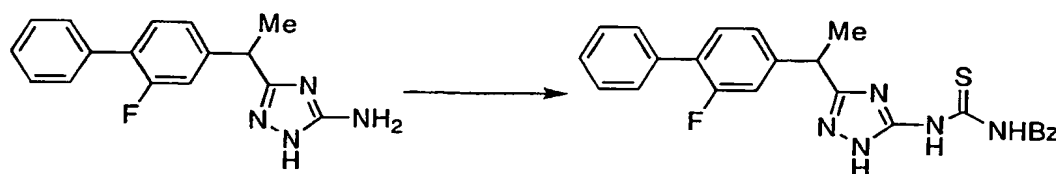
ナトリウム(6.8g)をエタノール(200ml)に加え、ナトリウムエトキシド溶液を調製した。0℃で、アミノグアニジン塩酸塩(32g)を加え、続いて、フルルビプロフェンエチルエステル(20g)をエタノール(200ml)に溶かした溶液を先の反応液に滴下した。滴下後、反応液を13時間還流した。室温まで冷却後、エタノールを濃縮した。残渣に水を加え、1N-塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム/メ

タノール=10/1)で精製し、目的物(4.0g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.69(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 4.15(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.07-7.17(m, 2H), 7.32-7.56(m, 6H)

5 参考例 3 7

N-ベンゾイル-N'-{3-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}チオウレア

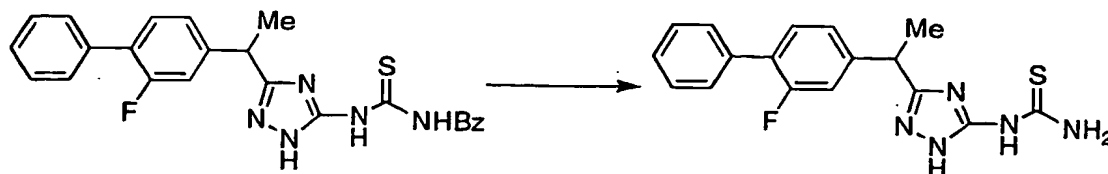


- 10 参考例 3 6 で得た化合物(1.0g)を1,2-ジクロロエタン(15ml)に溶かし、ベンゾイルイソチオシアナート(0.53ml)を加え、反応液を還流した。5時間後、反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル/ヘキサン=1/2)で精製し、目的物(0.8g)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.72(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 4.26(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.08-7.19(m, 2H), 7.30-7.68(m, 9H), 7.85-7.92(m, 2H)

参考例 3 8

N-{3-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}チオウレア



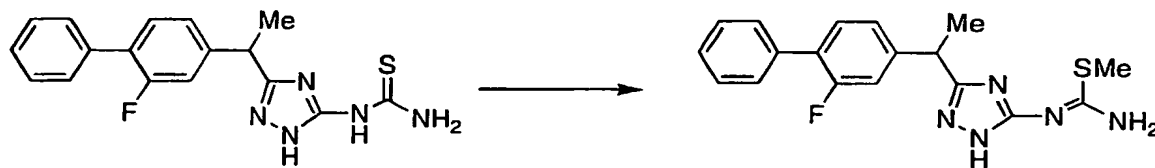
参考例 3 7 で得た化合物(0.7g)をTHF(5ml)とメタノール(5ml)に溶かし、炭酸

カリウム(0.33g)を加えた。70℃で2時間攪拌後、室温に戻し、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル/ヘキサン=1/1~3/1)で精製し、目的物(0.3g)を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.61(d, 3H, J=7.2Hz), 4.34(q, 1H, J=7.2Hz), 7.16-7.28(m, 2H), 7.35-7.54(m, 6H), 8.69(br-s, 1H), 9.06(br-s, 1H)

参考例 3 9

メチル N' - {5 - [1 - (2 - フルオロ [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) エチル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル} イミドチオカルバメート

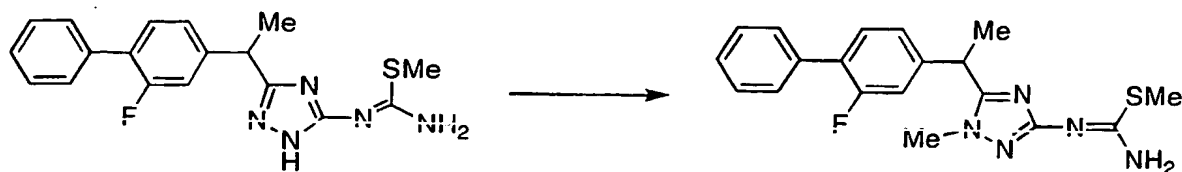


参考例 3 8 で得た化合物 (4.2g) をアセトン (100ml) に溶かし、室温で炭酸カリウム (1.86g)、よう化メチル (0.84ml) を加えた。1.5時間後、反応液に水を加え、アセトンを濃縮後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマト (酢酸エチル/ヘキサン=1:2) で精製し、目的物 (4.0g) を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.70(d, 3H, J=7.3Hz), 2.48(s, 3H), 4.23(q, 1H, J=7.3Hz), 7.11-7.20(m, 2H), 7.30-7.55(m, 6H)

20 参考例 4 0

メチル N' - {3 - [1 - (2 - フルオロ [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) エチル] - 1 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル} イミドチオカルバメート



60%水素化ナトリウム (0.25g) のTHF (30ml) 懸濁液に、0℃で参考例 3 9 で
 得た化合物 (2.0g) のTHF (15ml) 溶液を滴下した。30分後、よう化メチル (0.3
 9ml) を加え、1時間後室温に昇温し、そのまま一晩放置した。反応液に、水、酢
 5 酸エチルを加え分液、抽出し、有機層を水洗、乾燥後、濃縮した。残渣をシリカ
 ゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン=1:1~3:1) で精製し、目的物 (1.6g) を
 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.75(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 2.56(s, 3H), 3.60(s
 , 3H), 4.18(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 6.99-7.08(m, 2H), 7.33-7.54(m, 6H)

10

参考例 4 1

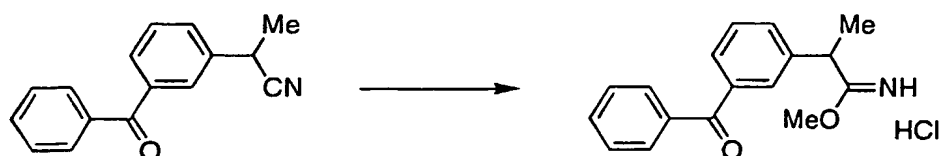
2-(3-ベンゾイルフェニル)プロパンニトリル

15 参考例 2 8 で得た化合物 (86g) をトルエン (1000ml) に溶かし、オキシ塩化
 リン (35ml) を加え反応液を還流した。1時間後、反応液を飽和炭酸水素ナトリ
 ウム水溶液に注ぎ込み、しばらく攪拌した。トルエン層を抽出後、水洗、乾燥し
 、溶媒を濃縮して、目的物 (80g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.69(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.99(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$
 20), 7.47-7.67(m, 5H), 7.72-7.83(m, 4H)

参考例 4 2

メチル 2-(3-ベンゾイルフェニル)プロパンイミドエート 塩酸塩

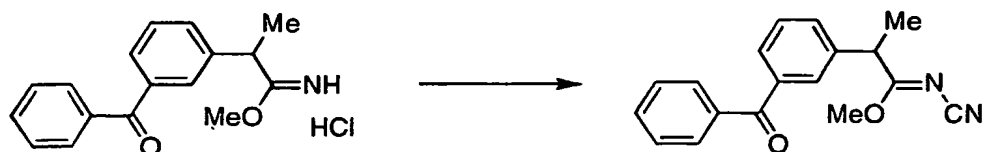


参考例 4 1 で得た化合物 (80g) をトルエン (600ml) に溶かし、メタノール (13.8ml) を加えた。0℃に冷却後、塩化水素ガスを反応液に吹き込んだ。2日間、0℃で静置し、反応液を濃縮し、得られる結晶を減圧乾燥し、目的物 (100g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.70(d, 3H, $J=7.3\text{Hz}$), 4.30(s, 3H), 4.65(q, 1H, $J=7.3\text{Hz}$), 7.45-7.54(m, 3H), 7.57-7.73(m, 2H), 7.77-7.90(m, 4H)

参考例 4 3

メチル (1Z)-2-(3-ベンゾイルフェニル)-N-シアノプロパンイミドエート

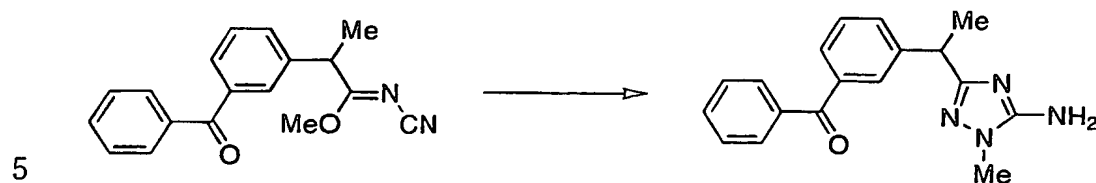


参考例 4 2 で得た化合物 (30g) をメタノール (300ml) に溶かし、シアナミド (13g) を加え、50℃で2時間攪拌した。メタノールを濃縮し、残渣にクロロホルム、水を加え、分液、抽出した。有機層を乾燥後、濃縮し、目的物 (36g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.60(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.88(s, 3H), 4.49(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.43-7.52(m, 3H), 7.56-7.73(m, 2H), 7.71(m, 1H), 7.76-7.82(m, 3H)

参考例 4 4

{3-[1-(5-アミノ-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)エチル]フェニル}(フェニル)メタノン

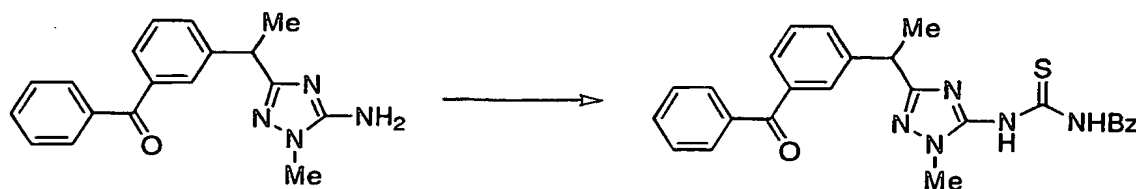


参考例 4 3 で得た化合物 (31.5g) をエタノール (300ml) に溶かし、メチルヒ
 ドラジン (4.8ml) を加え、0℃で10分、室温で30分攪拌した。反応液に水を加え
 エタノールを濃縮後、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥後、濃縮し、残渣
 をカラムクロマト (酢酸エチルのみ～クロロホルム：メタノール=5：1) で精製
 10 し、目的物 (18.8g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.66(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.60(s, 3H), 4.12(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 5.38(br, 2H), 7.34–7.62(m, 6H), 7.77–7.82(m, 3H)

参考例 4 5

15 N-ベンゾイル-N'-(3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)チオウレア

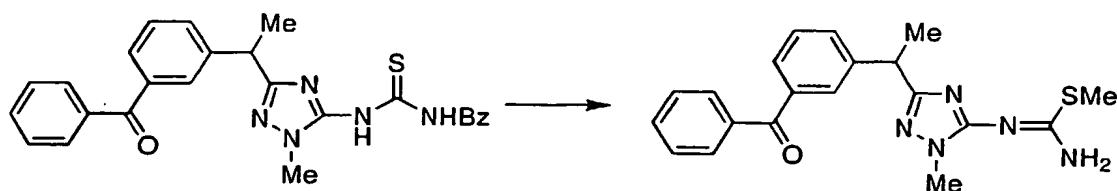


参考例 4 4 で得た化合物 (4.8g) をジクロロエタン (50ml) に溶かし、ベンゾイ
 ルイソチオシアナート (2.8ml) を加え、反応液を4時間還流した。反応液を濃縮
 20 し、残渣をシリカゲルクロマト (酢酸エチル／ヘキサン=2：3～1；1) で精製し
 、目的物 (5.6g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.73(d, 3H, $J=7.3\text{Hz}$), 3.81(s, 3H), 4.31(q, 1H, $J=7.3\text{Hz}$), 7.40-7.72(m, 9H), 7.77-7.92(m, 5H), 9.32(br, 1H), 12.12(br, 1H)

5 参考例 4 6

メチル N' -{3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}イミドチオカーバメート



- 10 参考例 4 5 で得た化合物 (5.6g) を THF (50ml)、メタノール (50ml) に溶かし、炭酸カリウム (2.47g) を加えた後、反応液を4時間還流した。水を加え溶媒を濃縮後、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥、濃縮し、残渣をアセトン (70ml) に溶かした。炭酸カリウム (1.81g)、ヨウ化メチル (0.82ml) を加え、室温で2時間攪拌した。アセトンを濃縮後、水、クロロホルムを加え分液、抽出
- 15 した。有機層を乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマト (酢酸エチル/ヘキサン=1:2) で精製し、目的物 (3.4g) を得た。

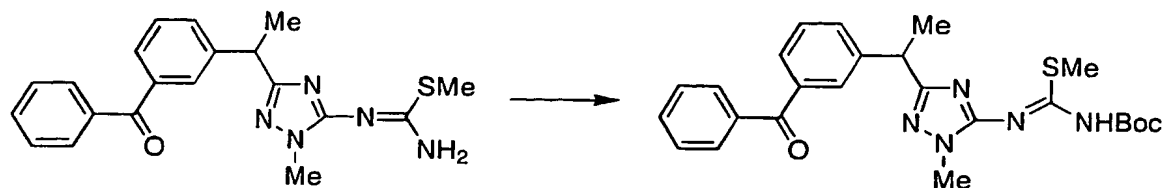
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.67(d, 3H, $J=7.3\text{Hz}$), 2.49(s, 3H), 3.74(s, 3H), 4.21(q, 1H, $J=7.3\text{Hz}$), 7.35-7.50(m, 3H), 7.53-7.64(m, 3H), 7.76-7.86(m, 3H)

20

参考例 4 7

3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-5-{[(Z)-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ](メチルスルファニル)メチリデン]アミノ}-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール

ル

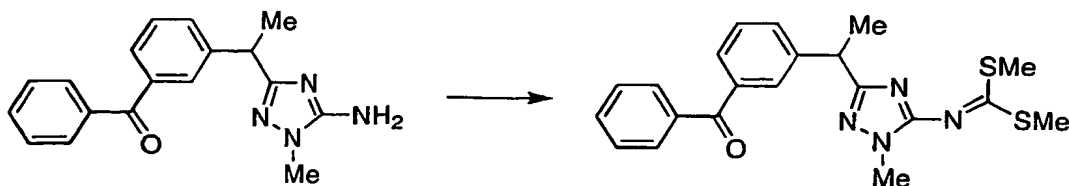


60%水素化ナトリウム (0.50g) のTHF (20ml) 懸濁液に、参考例46で得た化合物 (1.9g) のTHF (20ml) 溶液を0℃で滴下した。5分後、Boc20 (2.19g) を滴下し、45分攪拌した。室温に昇温してさらに3時間攪拌した。水、酢酸エチルを加え分液、抽出後、有機層を水洗、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマト (酢酸エチル／ヘキサン=1:2) で精製し、目的物 (2.1g) を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.49(s, 3H), 1.70(d, 3H, J=7.3Hz), 2.43(s, 3H), 3.77(s, 3H), 4.24(q, 1H, J=7.3Hz), 7.38-7.50(m, 3H), 7.54-7.65(m, 3H), 7.76-7.81(m, 3H), 12.35(br, 1H)

参考例48

ジメチル 3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イルジチオイミドカーボネート



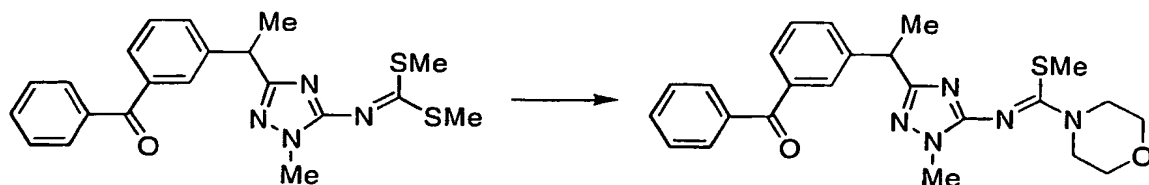
参考例44で得た化合物を用い、参考例18と同様な操作で目的物を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.70(d, 3H, J=7.2Hz), 2.55(brs, 6H), 3.75(s, 3H), 4.27(q, 1H, J=7.2Hz), 7.36-7.52(m, 3H), 7.54-7.67(m, 3H), 7.77-7.90(m, 3H)

参考例 4 9

メチル N-{3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-yl}-4-モルホリンカルボイミドチオエート

5



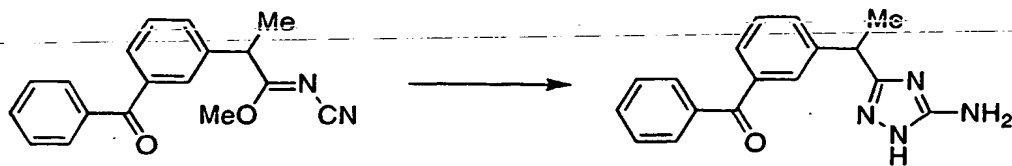
参考例 4 8 で得た化合物を用い、参考例 1 9 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.69(d, 3H, $J=7.3\text{Hz}$), 1.97(s, 3H), 3.60(s, 3H), 3.67-3.75(m, 8H), 4.23(q, 1H, $J=7.3\text{Hz}$), 7.35-7.50(m, 3H), 7.54-7.64(m, 3H), 7.76-7.83(m, 3H)

参考例 5 0

{3-[1-(5-アミノ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-yl)エチル]フェニル}(フェニル)メ
タノン

15

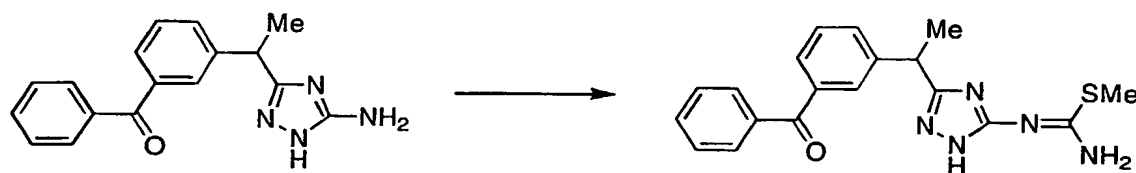


参考例 4 3 で得た化合物 (36g) をエタノール (300ml) に溶かし、ヒドラジン・1水和物 (4.8ml) を加え、 0°C で10分、室温で20分攪拌した。反応液に水を加えエタノールを濃縮後、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥後、濃縮し、残渣をカラムクロマト (酢酸エチル/ヘキサン=3:1~クロロホルム:メタノール=10:1) で精製し、目的物 (20.9g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ppm: 1.58(d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$), 4.11(q, 1H, $J=7.0\text{Hz}$), 5.94(br, 2H), 7.51-7.83(m, 10H)

参考例 5 1

5 メチル N'-{3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}イミドチオカーバメート

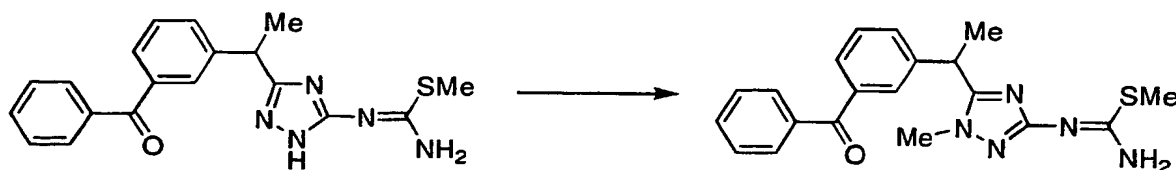


参考例 5 0 で得た化合物を用い、参考例 4 6 および参考例 4 7 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.70(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 2.45(s, 3H), 4.20(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.31-7.63(m, 6H), 7.70-7.83(m, 3H)

参考例 5 2

15 メチル N'-{5-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}イミドチオカーバメート



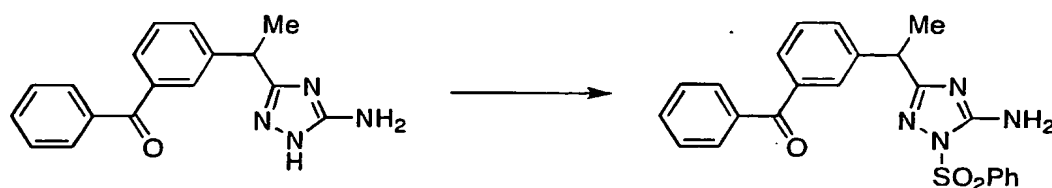
参考例 5 1 で得た化合物を用い、参考例 4 0 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.73(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 2.52(s, 3H), 3.57(s, 3H), 4.21(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.34-7.50(m, 4H), 7.54-7.64(m, 2H), 7.72-7.

78(m, 3H)

参考例 5 3

5 (3-{1-[5-アミノ-1-(フェニルスルフォニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]エチル}フェニル)(フェニル)メタノン



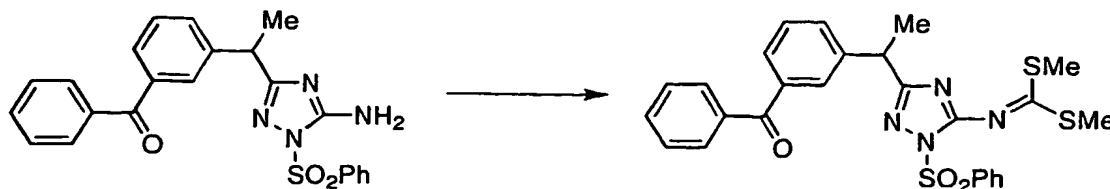
60%水素化ナトリウム (0.75g) のTHF(30ml) 懸濁液に、参考例 5 0 で得た化合物 (5.0g) のTHF (20 ml)、DMF (10 ml) 溶液を0℃で滴下した。30分
 10 後、ベンゼンスルホニルクロライド (2.4ml) を加えた。30分後、水、酢酸エチルを加え、分液、抽出した。有機層を水洗、乾燥後、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマト (酢酸エチル/ヘキサン=1:3) で精製し、目的物 (6.6g) を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.50(d, 3H, J=7.2Hz), 3.98(q, 1H, J=7.2Hz), 5.83(br, 2H), 7.25-7.93(m, 14H)

15

参考例 5 4

ジメチル 3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-(フェニルスルフォニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イルジチオイミドカーボネート



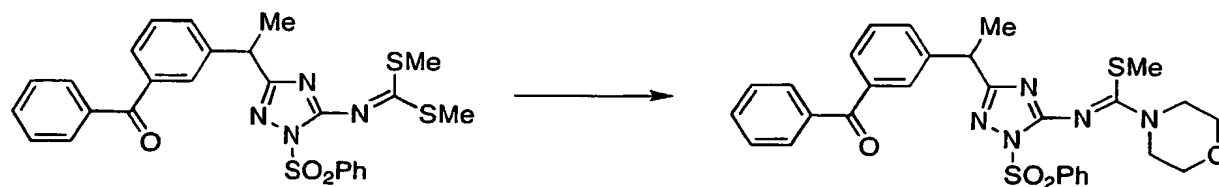
20

参考例 5 3 で得た化合物 (6.6g) を THF (100ml) に溶かし、60%水素化ナトリウム (0.67g) を 0°C で加えた。30分後、二硫化炭素 (1.85ml) を加え、50分後、60%水素化ナトリウム (0.67g) を加えた。1.5時間後、よう化メチル (3.8ml) を滴下し、1時間 0°C で攪拌した。水、酢酸エチルを加え、分液、抽出した。有機層を水洗、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマト (酢酸エチル/ヘキサン=1:2) で精製し、目的物 (6.2g) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.64(d, 3H, J=7.3Hz), 2.58(s, 6H), 4.24(q, 1H, J=7.3Hz), 7.31-7.64(m, 9H), 7.73-7.84(m, 3H), 7.96-8.02(m, 2H)

10 参考例 5 5

メチル N-[3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-(フェニルスルフォニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]-4-モルホリンカルボイミドチオエート



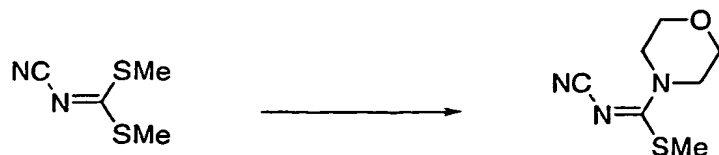
15 参考例 5 4 で得た化合物を用い、参考例 2 7 と同様な操作により目的物を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.63(d, 3H, J=7.3Hz), 1.97(s, 3H), 3.67(s, 8H), 4.19(q, 1H, J=7.3Hz), 7.31-7.64(m, 9H), 7.73-7.78(m, 3H), 7.95-8.01(m, 2H)

20

参考例 5 6

メチル N-シアノ-4-モルホリンカルボイミドチオエート

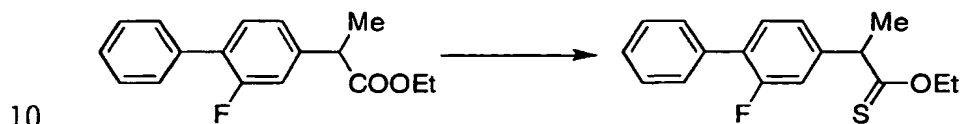


ジメチルシアノジチオイミノカーボネート (50g) をエタノール (500ml) に溶かし、室温でモルホリン (45ml) を加えた。2時間後、生成した結晶をろ過し、エタノールで洗浄した。得られた結晶を乾燥し、目的物 (51g) を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.80(s, 3H), 3.70-3.75(m, 4H), 3.83-3.88(m, 4H)

参考例 5 7

2-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパンチオ酸O-エチル



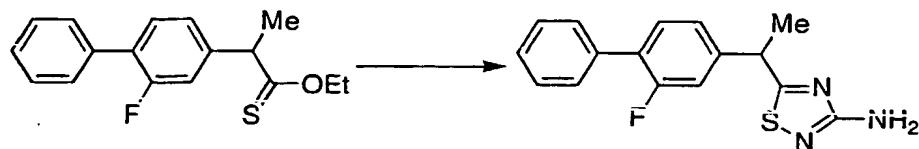
フルルビプロフェンエチルエステル (20.0g) のキシレン溶液にローソン試薬 (Lawesson's Reagent; 17.8g) を加え39時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムで精製し、目的物 (14.2g) を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.37(t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.62(d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 4.17(q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$), 4.45-4.56(m, 2H), 7.15-7.21(m, 2H), 7.34-7.46(m, 4H), 7.52-7.55(m, 2H)

参考例 5 8

5-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,2,4-チアジアゾール3-アミン

20

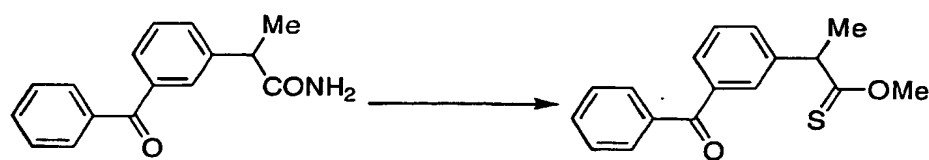


アセチルグアニジン(4.10g)のTHF(20.0ml)懸濁液の中に、氷冷下、55%-水素化ナトリウム(1.94g)を数回に分けて加え、30分攪拌した後、室温に戻し、参考例57で得た化合物(14.0g)を加えた。原料の消失を確認した後、ヘキサン(200ml)を加え、上澄みを捨てた。残渣にエタノール(50ml)と酢酸(2.6ml)を加え、これに、氷冷下、クロロホルム(20ml)に溶かした臭素(2.71ml)を滴下した。室温に戻して30分攪拌した後、過剰の飽和重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、目的物(2.65g)を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.68(d, 3H, J=7.1Hz), 4.62(q, 1H, J=7.1Hz), 6.69(s, 2H), 7.29-7.56(m, 8H)

参考例 5 9

2-(3-ベンゾイルフェニル)プロパンチオ酸O-メチル

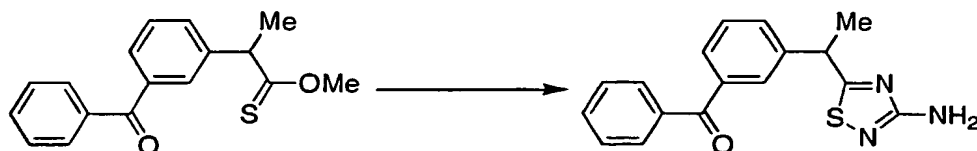


参考例28で得た化合物(59.8g)に硫酸ジメチル(29.7g)を加え、100℃で1時間加熱した。反応液を室温まで冷却した後、1,4-ジオキサン(200ml)で希釈し、氷冷下、ピリジン(70ml)を加え、これに硫化水素を1.5時間吹き込んだ。この反応液を飽和食塩水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は1N-塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムで精製して目的物(19.8g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.64(d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 4.05(s, 3H), 4.23(q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$), 7.40-7.69(m, 6H), 7.79-7.82(m, 3H)

参考例 6 0

5 {3-[1-(3-アミノ-1,2,4-チアジアゾール5-イル)エチル]フェニル}(フェニル)メ
タノン

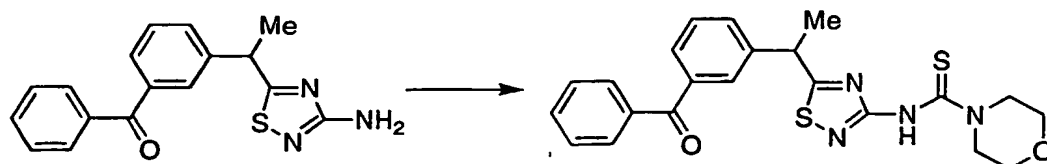


10 参考例 5 9 で得た化合物を用いて、参考例 5 8 と同様の操作により目的物を得
た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.78(d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 4.46(q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$),
4.96(s, 2H), 7.45-7.51(m, 3H), 7.55-7.63(m, 2H), 7.72(ddd, 1H, $J=7.5$,
1.5, 1.5Hz), 7.78-7.81(m, 3H)

15 参考例 6 1

N-{5-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,2,4-チアジアゾール3-イル}-4-モル
ホリンカルボチオアミド



20 参考例 6 0 で得た化合物 (1.57g、5mmol)、クロロホルム100ml、炭酸水素ナ
トリウム (2.31g、27.5mmol)、水25mlをとり、氷冷下攪拌した。ここにチオホ
スゲン (0.95ml、12.5mmol) を少しずつ滴下した。滴下後 5 時間氷冷下攪拌後、

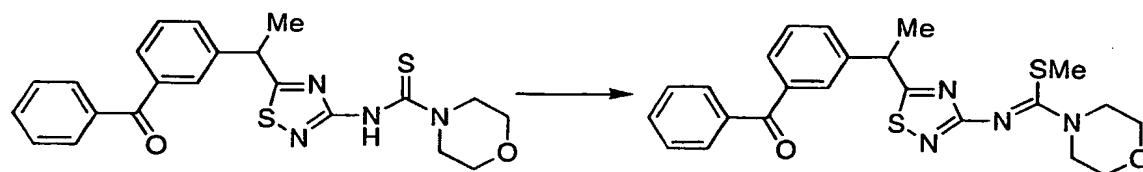
反応液を分液し、有機層は飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、溶媒留去した。残渣をアセトニトリル10mlに溶かし、モルホリン1.7mlを加え室温攪拌した。30分後、水、酢酸エチルを加え、分液、有機層は飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、溶媒留去した。これをカラム精製し、黄色

5 オイル状の目的物(1.415g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.18(s, 1H), 7.71-7.81(m, 4H), 7.46-7.64(5H, m), 4.52(q, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 3.83-3.91(m, 4H), 3.72-3.81(m, 4H), 1.80(d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)

10 参考例 6 2

メチル N-{5-[1-(3-ベンゾイルフェニル) エチル]-1,2,4-チアジアゾール3-イル}-4-モルホリンカルボイミドチオエート



15 参考例 6 1 で得た化合物を用い、参考例 3 9 と同様な方法で目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.76-7.82(m, 3H), 7.67-7.73(m, 1H), 7.55-7.63(m, 2H), 7.42-7.51(m, 3H), 4.55(q, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 3.77-3.81(m, 4H), 3.70-3.75(m, 4H), 1.99(s, 3H), 1.83(d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)

20

参考例 6 3

2-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸

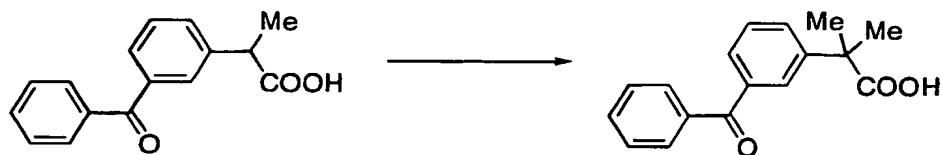


60%-水素化ナトリウム(11.3g)のDMF(300ml)懸濁液に、0℃でフルルビプロフェン(30g)のDMF(300ml)溶液を30分かけて滴下した。室温に戻し、1時間攪拌後、ヨウ化メチル(18.4ml)を加え、終夜攪拌した。反応液を氷中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、乾燥し、減圧濃縮して、残渣をエタノール(300ml)に溶かし、6N-水酸化カリウム水溶液を加え、反応液を50℃で加熱した。30分後、水を加え、エタノールを減圧留去した。得られた水溶液を酢酸エチル/ヘキサン(v/v=1/1)で抽出した。水層を1N-塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出、分液した。有機層を水洗、乾燥、減圧濃縮して、目的物(24g)を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.63(s, 6H), 7.19–7.56(m, 8H)

参考例 6 4

2-(3-ベンゾイルフェニル)-2-メチルプロピオン酸

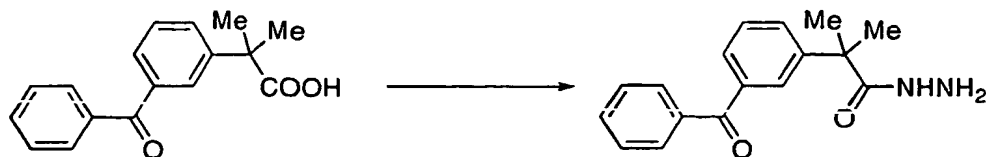


15 ケトプロフェンから参考例 6.3と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.68(s, 6H), 7.40–7.72(m, 6H), 7.77–7.89(m, 3H)

参考例 6 5

20 2-(3-ベンゾイルフェニル)-2-メチルプロパノヒドラジド

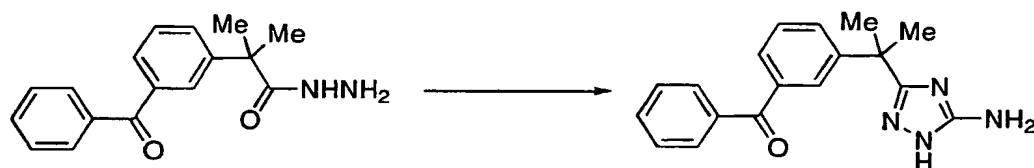


参考例 6 4 で得た化合物を用い、参考例 1 5 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.63 (s, 6H), 3.83 (brs, 2H), 6.51 (brs, 1H), 7.33-7.85 (m, 9H)

参考例 6 6

{3-[1-(5-アミノ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1-メチルエチル]フェニル}(フェニル)メタノン



参考例 6 5 で得た化合物(2.95g)のN,N-ジメチルホルムアミド (20ml)溶液に、室温下、水 (20ml)、メチルチオウレア1/2硫酸塩 (1.07g)を加え、加熱還流した。48時間後、反応液を飽和重曹水 (100ml)に注ぎ、酢酸エチル (100ml)で3回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。

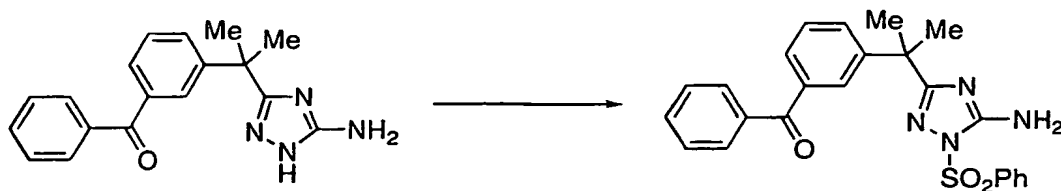
得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1)で精製を行ない、目的物(860mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.77 (s, 6H), 4.27 (brs, 2H), 7.41-7.83 (m, 9H)

参考例 6 7

(3-{1-[5-アミノ-1-(フェニルスルホニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-1-

メチルエチル}フェニル)(フェニル)メタノン

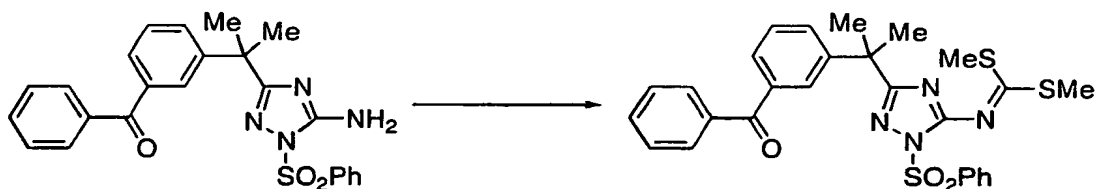


参考例 6 6 で得た化合物を用い、参考例 5 3 と同様な操作により目的物を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.62 (s, 6H), 6.05 (brs, 2H), 7.32-7.95 (m, 14H)

参考例 6 8

- 10 ジメチル 3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)-1-メチルエチル]-1-(フェニルスルホニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イルジチオイミドカルボナート

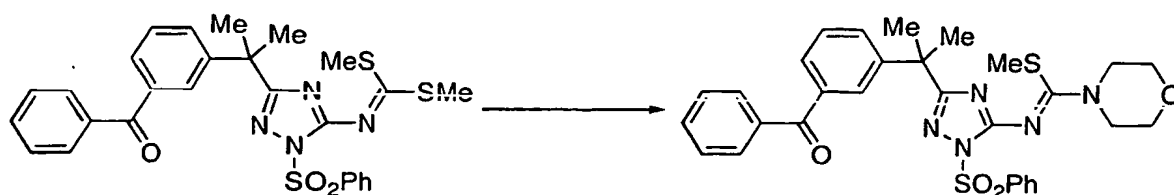


参考例 6 7 で得た化合物を用い、参考例 2 6 と同様な操作により目的物を得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.76 (s, 6H), 2.58 (s, 6H), 7.31-8.01 (m, 14H)

参考例 6 9

メチル N-[3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)-1-メチルエチル]-1-(フェニルスルホニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]-4-モルホリンカルボイミドチオアート



参考例 68 で得た化合物を用い、参考例 27 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.73 (s, 6H), 2.00 (s, 3H), 3.69 (s, 8H),
5 7.30-8.01 (m, 14H)

参考例 70

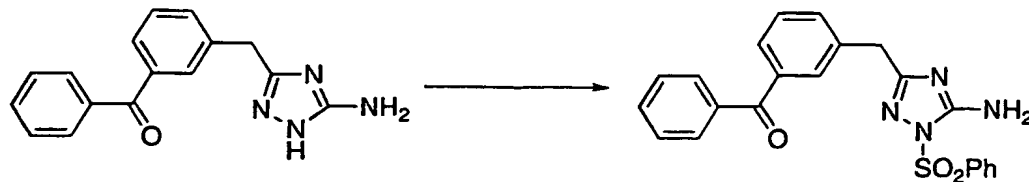
(3-([5-アミノ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル}フェニル)(フェニル)メ
タノン



3-ベンゾイルベンジルシアニドから参考例 42、参考例 43 および参考例 50
と同様な操作により目的物を得た。

参考例 71

15 (3-([5-アミノ-1-(フェニルスルホニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル
}フェニル)(フェニル)メタノン

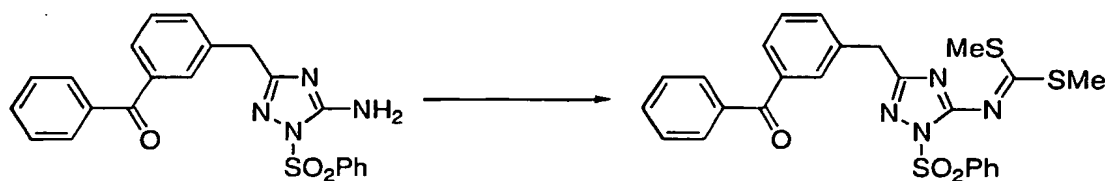


参考例 70 で得た化合物を用い、参考例 53 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.87(s, 2H), 5.97(brs, 2H), 7.35-7.69(m, 8H), 7.75-7.80(m, 2H), 7.96-8.01(m, 2H)

参考例 7 2

5 ジメチル 3-(3-ベンゾイルベンジル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イルジチオイミドカーボネート

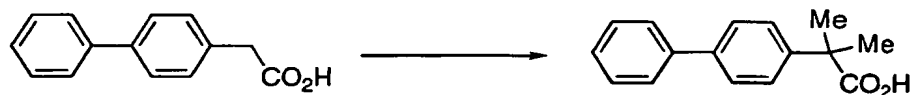


参考例 7 1 で得た化合物を用い、参考例 2 7 と同様な操作により目的物を得た。

10

参考例 7 3

2-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-2-メチルプロピオン酸



ビフェニル酢酸から参考例 6 3 と同様な操作により目的物を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.55(s, 6H), 7.24-7.57(m, 9H)

参考例 7 4

2-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-N-シアノ-2-メチルプロパンアミド



20 参考例 7 3 で得た化合物 (2.40g) をトルエン (50mL) に懸濁させ、DMFを5滴加えた後、塩化チオニル (1.60mL) を加え、室温で4時間かき混ぜた。エバポレ

ータで過剰の塩化チオニルと溶媒を留去した後、アセトン（25mL）に溶かした。
シアナミド水和物（631mg）を2M-水酸化ナトリウム水溶液（8mL）に溶かし、
これに先のアセトン溶液を滴下し、室温で3時間かき混ぜた。反応液を水で薄め、
酢酸エチルで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥した後、エバポレータで濃縮し、

5 目的物を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.65(s, 6H), 7.34-7.48(m, 5H), 7.56-7.64(m, 4H)

参考例 7 5

10 3-(1-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1-メチルエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン

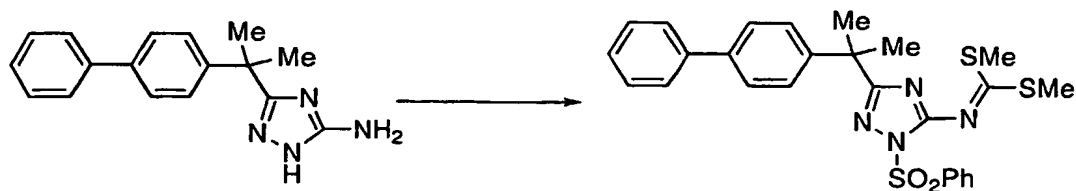


参考例 7 4 で得た化合物を用い、参考例 5 3 と同様な操作により目的物を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.71(s, 6H), 4.45(br s, 2H), 7.32-7.43(m, 5H), 7.50-7.55(m, 4H)

参考例 7 6

20 ジメチル 3-(1-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1-メチルエチル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イルジチオイミドカルボナート



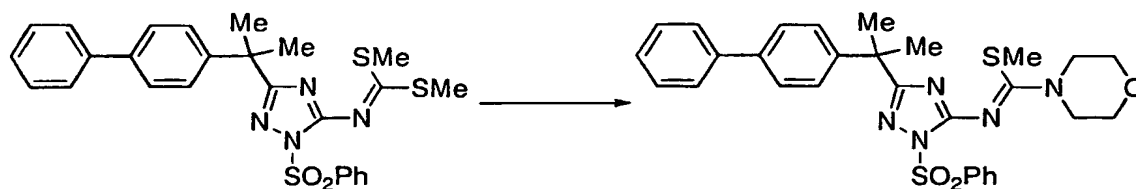
参考例 7 5 で得た化合物を用い、参考例 5 3 および参考例 2 6 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.76(s, 6H), 2.59(s, 6H), 7.27-7.34(m, 3H), 7.38-7.46(m, 4H), 7.51-7.57(m, 4H), 7.63-7.68(m, 1H), 8.02-8.06(m, 2H)

5

参考例 7 7

メチル N-[3-(1-[1,1'-ビフェニル]-4-yl)-1-メチルエチル]-1-(フェニルスルホニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]-4-モルホリンカルボイミドチオアート



10 参考例 7 6 で得た化合物を用い、参考例 2 7 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.74(s, 6H), 2.01(s, 3H), 3.68(s, 8H), 7.29-7.34(m, 3H), 7.40-7.45(m, 4H), 7.51-7.56(m, 4H), 7.63-7.69(m, 1H), 8.01-8.04(m, 2H)

15

参考例 7 8

メチル2-[1,1'-ビフェニル]-4-イルエタンイミドアート 塩酸塩



4-ビフェニルアセトニトリルから参考例 4 2 と同様な操作により目的物を得た

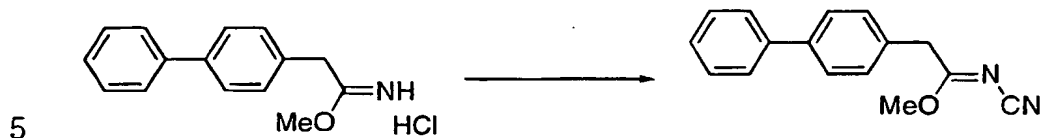
20

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 4.09(s, 5H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.44-7.49

(m, 4H), 7.62-7.69(m, 4H)

参考例 7 9

メチル 2-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-N-シアノエタンイミドアート



参考例 7 8 で得た化合物を用い、参考例 4 3 と同様な操作により目的物を得た

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.88 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 7.32-7.47 (m, 5 H), 7.54-7.59 (m, 4H)

10

参考例 8 0

3-([1,1'-ビフェニル]-4-イルメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン



参考例 7 9 で得た化合物を用い、参考例 5 0 と同様な操作により目的物を得た

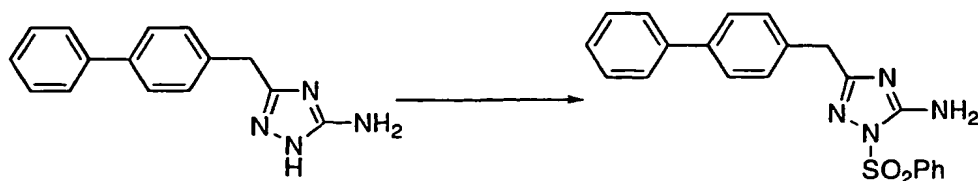
15

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 3.83 (s, 2H), 5.64 (br. s, 2H) 7.28-7.37 (m, 3H), 7.38-7.45(m, 2H), 7.48-7.54(m, 2H), 7.54-7.59 (m, 2H), 11.57(br. s, 1H)

20 参考例 8 1

3-([1,1'-ビフェニル]-4-イルメチル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン

169

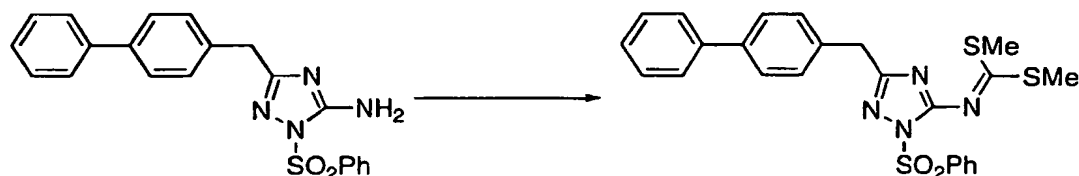


参考例 80 で得た化合物を用い、参考例 53 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.83 (s, 2 H), 6.04 (br. s, 2 H), 7.20-7.25 (m, 2 H), 7.28-7.35 (m, 1 H), 7.38-7.45 (m, 2 H), 7.47-7.59 (m, 6 H), 7.65-7.72 (m, 1 H), 7.94-7.98 (m, 2 H)

参考例 82

ジメチル3-(1-[1,1'-ビフェニル]-4-イルメチル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イルジチオイミドカルボナート

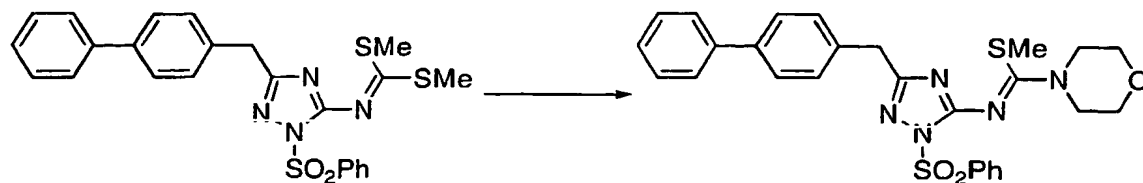


参考例 81 で得た化合物を用い、参考例 26 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.58 (s, 6 H), 4.04 (s, 2 H), 7.25-7.33 (m, 1 H), 7.33-7.42 (m, 4 H), 7.45-7.56 (m, 6 H), 7.57-7.64 (m, 1 H), 8.00-8.05 (m, 2 H)

参考例 83

メチル N-[3-([1,1'-ビフェニル]-4-イルメチル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]-4-ホルリンカルボイミドチオアート

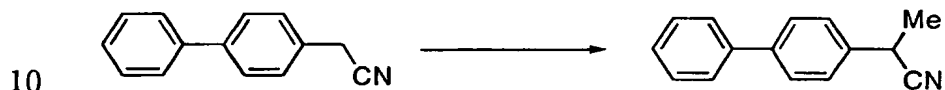


参考例 8 2 で得た化合物を用い、参考例 2 7 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.03 (s, 3 H), 3.69 (s, 8 H), 3.97 (s, 2 H), 7.30-7.37 (m, 3 H), 7.39-7.44 (m, 2 H), 7.47-7.52 (m, 2 H), 7.52-7.57 (m, 4 H), 7.63-7.68 (m, 1 H), 8.03-8.07 (m, 2 H)

参考例 8 4

2-[1,1'-ビフェニル]-4-イルプロピオニトリル

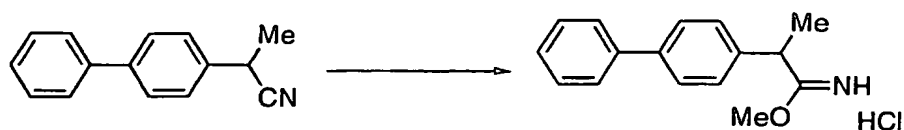


テトラブチルアンモニウムヒドロキシド溶液 (64.8 g、40%水溶液) を水 (45 mL) に溶かした溶液にビフェニルアセトニトリル (19.3 g) とよう化メチル (6.2 mL) のクロロホルム溶液を攪拌下滴下した。反応はHPLCでチェックした。さらによう化メチル (6.2 mL) のクロロホルム (10 mL) 溶液を滴下し14時間攪拌した。有機層をとり溶媒を溜去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し目的物 (13 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.69 (d, 3 H, $J = 7.2$ Hz), 3.95 (q, 1 H, $J = 7.2$ Hz), 7.33-7.39 (m, 1 H), 7.40-7.47 (m, 4 H), 7.55-7.63 (m, 4 H)

20 参考例 8 5

メチル2-[1,1'-ビフェニル]-4-イルプロパンイミドアート 塩酸塩



参考例 8 4 で得た化合物を用い、参考例 4 2 と同様の操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.69 (m, d, 3 H, $J = 7.2$ Hz), 4.30 (s, 3 H), 4.59 (q, 1 H, $J = 7.2$ Hz), 7.32-7.39 (m, 1 H), 7.40-7.47 (m, 2 H), 7.53-7.62 (m, 6 H), 11.75 (br. s, 1 H), 12.80 (br. s, 1 H)

参考例 8 6

メチル 2-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-N-シアノプロパンイミドアート

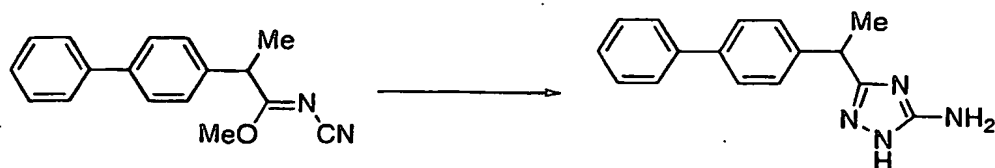


参考例 8 5 で得た化合物を用い、参考例 4 3 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.62 (d, 3 H, $J = 7.1$ Hz), 3.90 (s, 3 H), 4.49 (q, 1 H, $J = 7.1$ Hz), 7.32-7.38 (m, 1 H), 7.40-7.47 (m, 4 H), 7.53-7.60 (m, 4 H)

参考例 8 7

3-(1-[1,1'-ビフェニル]-4-イルエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン

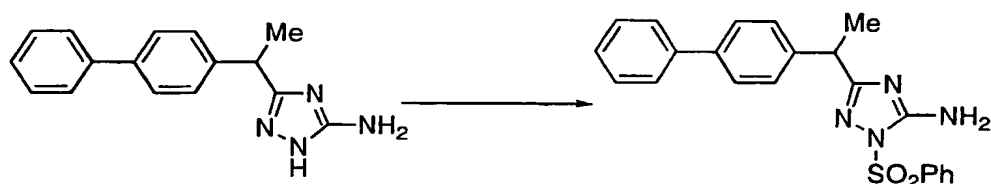


参考例 8 6 で得た化合物を用い、参考例 5 0 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 1.64 (d, 3 H, $J = 7.1$ Hz), 4.11 (q, 1 H, $J = 7.1$ Hz), 7.28-7.35 (m, 1 H), 7.36-7.45 (m, 4 H), 7.48-7.58 (m, 4 H)

5 参考例 8 8

3-(1-[1,1'-ビフェニル]-4-イルエチル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン



参考例 8 5 で得た化合物を用い、参考例 5 3 と同様な操作により目的物を得た

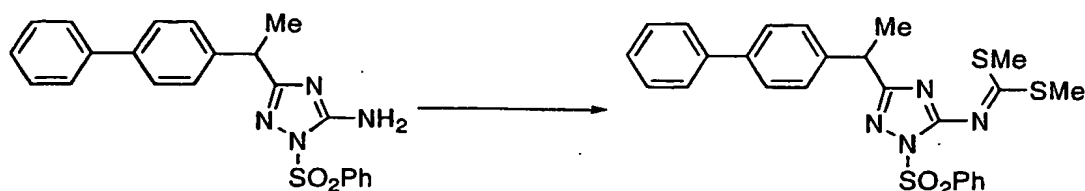
10

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.57 (d, 3 H, $J = 7.1$ Hz), 4.00 (q, 1 H, $J = 7.1$ Hz), 6.17 (br.s, 2 H), 7.18-7.25 (m, 2 H), 7.28-7.35 (m, 1 H), 7.38-7.45 (m, 2 H), 7.45-7.60 (m, 6 H), 6.62-6.69 (m, 1 H), 7.89-7.96 (m, 2 H)

15

参考例 8 9

ジメチル 3-(1-[1,1'-ビフェニル]-4-イルエチル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イルジチオイミドカルボナート



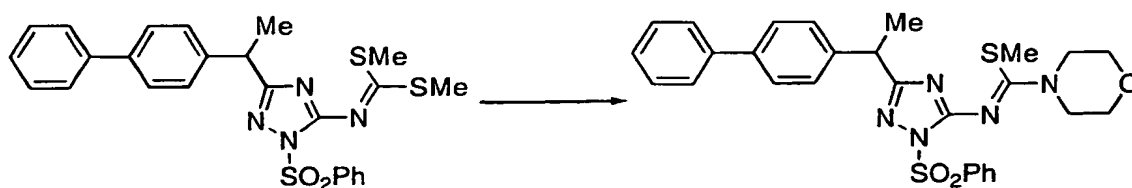
20

参考例 8 8 で得た化合物を用い、参考例 2 6 と同様な操作により目的物を得た

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.67 (d, 3 H, $J = 7.2$ Hz), 2.62 (s, 6 H), 4.24 (q, 1 H, $J = 7.2$ Hz), 7.28-7.34 (m, 1 H), 7.38-7.43 (m, 4 H), 7.46-7.50 (m, 2 H), 7.50-7.57 (m, 4 H), 7.62-7.67 (m, 1 H), 8.01-8.05 (m, 2 H)

参考例 9 0

メチル N-[3-(1-[1,1'-ビフェニル]-4-イルエチル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]-4-モルホリンカルボイミドチオアート



参考例 8 9 で得た化合物を用い、参考例 2 7 と同様な操作により目的物を得た

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.67 (d, 3 H, $J = 7.2$ Hz), 1.99 (s, 3 H), 3.69 (s, 8 H), 4.18 (q, 1 H, $J = 7.2$ Hz), 7.29-7.34 (m, 1 H), 7.36-7.44 (m, 4 H), 7.46-7.51 (m, 2 H), 7.51-7.56 (m, 4 H), 7.62-7.67 (m, 1 H), 8.01-8.05 (m, 2 H)

参考例 9 1

[4-(ブロモメチル)フェニル](フェニル)メタノン



4-メチルベンゾフェノン (25g) を四塩化炭素 (250ml) に溶かし、AIBN (0.2g)、N

BS (22.7g) を加えた。この反応液を2時間還流した後、生じたスクシンイミドをろ過で除き、ろ液を濃縮した。残渣をエタノールから再結晶し、目的物 (19.6g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.58(s, 3H), 4.54(s, 2H), 7.46-7.54(m, 4H), 7.60(m, 1H), 7.76-7.83(m, 4H)

参考例 9 2

(4-ベンゾイルフェニル)アセトニトリル

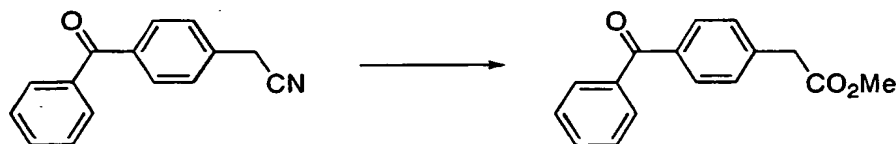


10 参考例 9 1 で得た化合物 (16.3g) を DMF (200ml) に溶かし、シアン化ナトリウム (3.2g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、乾燥した。溶媒を濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトで精製し、目的物 (6.1g) を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.57(s, 3H), 3.86(s, 2H), 7.45-7.54(m, 4H), 7.61(m, 1H), 7.77-7.86(m, 4H)

参考例 9 3

(4-ベンゾイルフェニル)酢酸メチル



20 参考例 9 2 で得た化合物 (7.2g) を、硫酸 (30ml)、酢酸 (30ml)、水 (30ml) に溶かし、80℃で5時間攪拌した。反応液を水中に注ぎしばらく攪拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濃縮し、カルボン酸を得た。このカルボン酸をトル

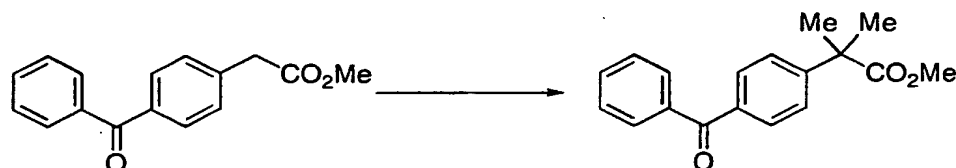
エン (100ml)に溶かし、塩化チオニル (2.4ml)、ジメチルホルムアミド (2滴) を加え、1時間還流した。メタノール (15ml)を加え、1時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をカラムクロマトで精製し、目的物 (8.5g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.72(s, 2H), 3.73(s, 3H), 7.38-7.53(m, 4H), 7.

5 59(m, 1H), 7.76-7.82(m, 4H)

参考例 9 4

2-(p-ベンゾイルフェニル)-2-メチルプロピオン酸メチルエステル



10 参考例 9 3 で得た化合物 (8.11 gr; 31.9 mmol) を DMF (80 ml) に溶解し、ヨウ化メチル (5.6 ml; 90 mmol) を加えた。反応系を氷冷バスで冷却し、ここへ水素化ナトリウム (60% in oil; 3.0 gr; 75 mmol) を 30 分掛けてゆっくり添加した。氷冷下 1 時間、室温にて 5 時間攪拌後、過剰の 1N 塩酸を加えて反応を終了、有機物をトルエンで抽出した。常法処理後、定量的に目的物を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.63(s, 3H+3H), 3.69(s, 3H), 7.42-7.82(m, 9H)

参考例 9 5

2-(p-ベンゾイルフェニル)-2-メチルプロピオン酸



20

参考例 9 4 で得た化合物を全て用いた。エタノール (80 ml) に溶解し、10N 苛性ソーダ水 (20 ml) を加え、70℃ で 2.5 時間加熱攪拌した。室温に冷却後、酢酸 (10

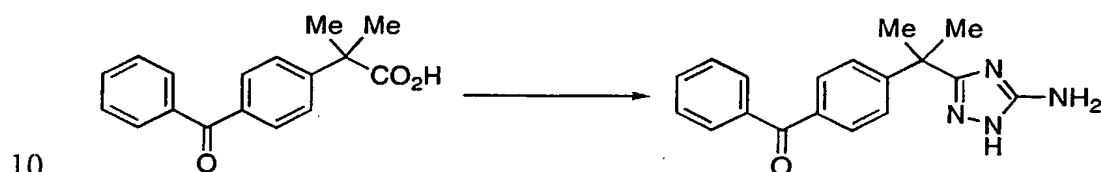
ml)を加えて反応をクエンチ、生成物を酢酸エチルで抽出した。粗生成物はシリカゲルカラム(クロロホルム/メタノール=20/1)にて生成し、目的物(4.13 gr; 95%)を淡橙色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.66(s, 6H), 7.45-7.62(m, 5H), 7.78-7.82

5 (m, 4H)

参考例 9 6

{4-[1-(5-アミノ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1-メチルエチル]フェニル}(フェニル)メタノン



参考例 9 5 で得た化合物を用い、参考例 1 5 および参考例 6 6 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.76(s, 6H), 4.36(brs, 2H), 7.26-7.50(m, 4H), 7.54-7.60(m, 1H), 7.73-7.81(m, 4H)

15

試験例 1

アジュバント関節炎の抑制

実験動物としてSD系雄性ラットを用いた。Mycobacterium butyricumの死菌菌体を0.5%の濃度になるよう流動パラフィンに懸濁した液をラットの右側後肢足蹠皮下に注入した。17日後に左側後肢にも明確な二次炎症の発症が認められた動物を選び、0.5%メチルセルロース溶液に懸濁させた本発明化合物を5日間連続経口投与し、投与終了から5時間後の後肢容積を投与開始時の後肢容積と比較し、この差により腫脹抑制作用の評価を行なった。その結果を表 30に示す。

20

表 30

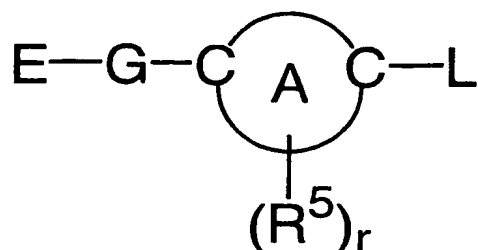
| 実験 | 投与化合物 | 経口投与量 (mg/kg) | 動物数 | 浮腫量の増加 (ml) | |
|----|--------------|------------------|-----|-------------|-------|
| | | | | 注射足 | 非注射足 |
| 1 | 対照 | — | 10 | 0.23 | 0.06 |
| | 実施例 49 の化合物 | 50 | 10 | -0.24 | -0.17 |
| | インドメタシン | 0.5 | 10 | -0.70 | -0.57 |
| 2 | 対照 | — | 8 | 0.42 | 0.67 |
| | 実施例 1 の化合物 | 50 | 8 | -0.12 | 0.02 |
| | 実施例 73 の化合物 | 50 | 8 | -0.95 | -0.78 |
| | インドメタシン | 0.5 | 8 | -0.88 | -0.59 |
| 3 | 対照 | — | 8 | 0.21 | 0.36 |
| | 実施例 75 の化合物 | 25 | 8 | -1.08 | -0.53 |
| | インドメタシン | 0.5 | 8 | -1.34 | -0.57 |
| 4 | 対照 | — | 8 | 0.69 | 0.22 |
| | 実施例 320 の化合物 | 25 | 8 | -1.20 | -0.53 |
| | インドメタシン | 0.5 | 8 | -0.45 | -0.39 |

産業上の利用可能性

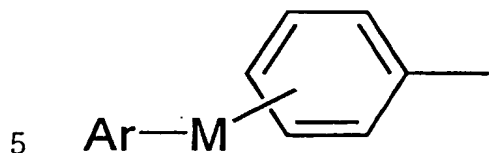
- 本発明の請求項 1 の化合物は、優れた免疫異常改善作用と慢性炎症改善作用を有する。自己免疫疾患、炎症性疾患等の治療剤あるいは予防剤として有用である。
- また、請求項 11 のトリアゾール化合物は、請求項 1 の化合物の合成中間体として有用であるだけでなく、自体、免疫異常改善作用と抗炎症作用を有し、自己免疫疾患、炎症性疾患等の治療剤あるいは予防剤として有用である。特に、水溶性が良いため、バイオアベイラビリティに優れている。

請求の範囲

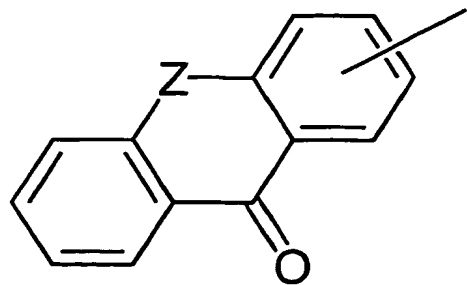
1. 式:



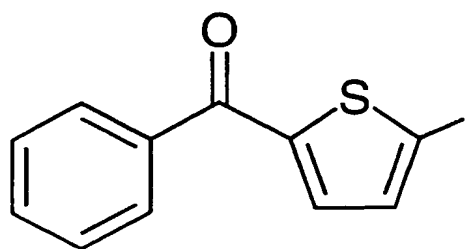
[式中、Eは式:



- (式中、Arはベンゼン、フラン、チオフェン、ピリジンを表し、Mは単結合、
 10 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CQ}-$ (Qは炭素原子と共に1, 3-ジオキサン環または1, 3-ジオキサラン環を表す。)、 $-\text{CH}(\text{OR}^{11})-$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{11})_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{11})-$ (R^{11} は水素原子または低級アルキル基を表す。)、 $-\text{C}(=\text{NR}^{12})-$ (R^{12} は水素原子または低級アルキル基を表す。)、 $-\text{C}(=\text{NNR}^{13}\text{R}^{14})-$ (R^{13} および R^{14} は独立して水素原子、低級アルキル基または置換されていてもよいアリール基を表す。)、 $-\text{CO}-$ または $-\text{CS}-$ を表す。)を表す。または、Eは、式:



- (式中、Zは単結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ または $-\text{SO}_2-$ を表す。)を表す。または、Eは、式:



を表す。

当該 E は、ハロゲン原子、低級アルキル、ニトロ、ホルミル、アセチル、シア
 ノ、 OR^{11} (R^{11} は前記と同義である。)、 $-\text{CO}_2\text{R}^{29}$ (R^{29} は低級アルキル基を
 5 表す。) および $-\text{CONR}^{30}\text{R}^{31}$ (R^{30} および R^{31} は、独立して水素原子または低
 級アルキル基を表す。) からなる群から任意に選ばれる 1 から 4 個の基で置換さ
 れていてもよい。

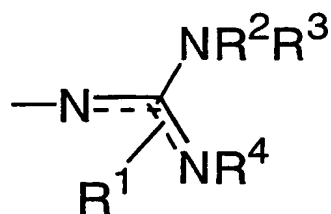
G は式： $-\text{C}(\text{R}^6\text{R}^7)-$ または $-\text{C}(=\text{CR}^6\text{R}^7)-$ を表し、A の炭素原子
 に結合する。 R^6 および R^7 は、各々独立して、水素原子、低級アルキル基または
 10 低級アルコキシ基を表す。また、 R^6 および R^7 が結合して、それらが結合する炭
 素原子と共に、置換されていてもよい炭化水素環、1, 3-ジオキサン環または
 1, 3-ジオキソラン環を形成してもよい。

A は、ピロール、フラン、チオフエン、イソチアゾール、1, 3, 4-オキサ
 ジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、ピラ
 15 ゾール、1, 2, 4-トリアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダ
 ジンまたは1, 3, 5-トリアジンを表す。

R^5 はAの炭素原子および/または窒素原子に結合する置換基を表す。 r は0
 から3の整数を表す。ピロール、フラン、チオフエン、ピラゾール、イソチアゾ
 ール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジンまたは1, 3, 5-トリア
 20 ジンの炭素原子上の置換基 R^5 はハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、
 カルボキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキ
 シアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスル

- ファモイル基、 $-R^8$ 、 $-OR^8$ （式中、 R^8 は置換されていてもよいアルキル基、
 置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換
 されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基
 、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換
 5 されていてもよい複素環基またはアシル基を表す。）、 $-CO_2R^9$ （式中、 R^9
 は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換
 されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されて
 いてもよいアラルキル基または置換されていてもよい複素環基を表す。）、 $-$
 SR^{10} 、 $-SO-R^{10}$ 、 $-SO_2-R^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$ また
 10 は $-CS_2R^{10}$ （式中、 R^{10} は置換されていてもよいアルキル基、置換されていて
 もよいアリール基または置換されていてもよいアラルキル基を表す。）を表す。
 ピロール、ピラゾール、1, 2, 4-トリアゾール、の窒素原子上の置換基 R^5
 はニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていて
 もよいスルファモイル基、NH基の保護基、 $-R^8$ 、 $-OR^8$ または $-CO_2R^9$ （
 15 式中、 R^8 および R^9 は前記と同義である。）を表す。

Lは、Aの炭素原子に結合する式：



- （式中、2つの破線は、一方が実線と共に2重結合を意味し、他方が実線と共に
 単結合を意味する。 R^1 は破線が実線と共に単結合を表す結合を有する窒素原子
 20 に結合する。 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、各々独立して、水素原子、水酸基、ニ
 トロ基、シアノ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒド
 ロキシアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよい
 スルファモイル基、NH基の保護基、 $-R^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-SR^{10}$ 、

$-\text{SO}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{10}$ または $-\text{CS}_2\text{R}^{10}$ （式中、 R^8 、 R^9 および R^{10} は前記と同義である。）を表す。また、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、このうちの任意の2つが結合して、一つの窒素原子と共に、あるいは二つの窒素原子および一つの炭素原子と共に置換されていてもよい含窒素脂肪族複素環を形成してもよい。また、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、このうちの任意の3つが結合して、二つの窒素原子および一つの炭素原子と共に置換されていてもよい2環式含窒素脂肪族複素環を形成してもよい。

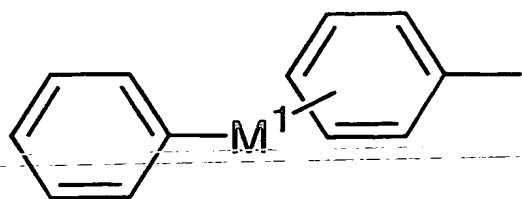
また、式： $-\text{NR}^2\text{R}^3$ は、式： $-\text{N}=\text{C}(\text{NR}^{43}\text{R}^{44})\text{NH}_2$ または $-\text{NHC}(\text{NR}^{43}\text{R}^{44})=\text{NH}$ で表される基を表してもよい。 R^{43} および R^{44} は、以下の（1）または（2）の通りである。

（1）独立して水素原子、アシル基、置換されていてもよいアルキル基またはNH基の保護基を表す。

（2）一緒になって窒素原子と共に、置換されていてもよい5から7員含窒素脂肪族複素環基を表す。）で表される基を表す。

15 で表される複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

2. Eが式：

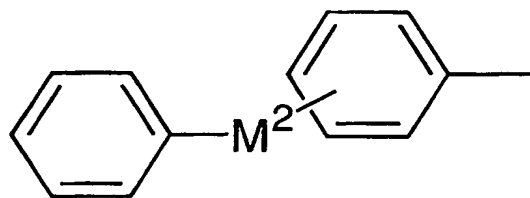


[式中、 M^1 は、単結合、 $-\text{CQ}-$ （ Q は前記と同義である。）、 $-\text{CH}(\text{OR}^{11})-$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{11})_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{11})-$ （ R^{11} は前記と同義である。）、 $-\text{C}(=\text{NR}^{12})-$ （ R^{12} は前記と同義である。）、 $-\text{C}(=\text{NNR}^{13}\text{R}^{14})-$ （ R^{13} および R^{14} は前記と同義である。）、 $-\text{CO}-$ または $-\text{CS}-$ を表す。

当該Eは、ハロゲン原子、低級アルキル、ニトロ、ホルミル、アセチル、シアノ

、 OR^{11} (R^{11} は前記と同義である。)、 $-\text{CO}_2\text{R}^{29}$ (R^{29} は前記と同義である。)
) および $-\text{CONR}^{30}\text{R}^{31}$ (R^{30} および R^{31} は、前記と同義である。) からなる群
 から任意に選ばれる 1 から 4 個の基で置換されていてもよい。] で表される請求
 項 1 記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

5 3. E が式 :



[式中、 M^2 は単結合または $-\text{CO}-$ を表す。当該Eは、ハロゲン原子、低級アルキル、アセチル、シアノ、 OR^{11} (R^{11} は前記と同義である。) からなる群
 から任意に選ばれる 1 または 2 個の基で置換されていてもよい。] で表される請
 求項 1 から 2 のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される
 塩。

4. E がビフェニル-4-イル、2-フルオロビフェニル-4-イル、2'-フル
 オロビフェニル-4-イル、3-ベンゾイルフェニルまたは4-ベンゾイルフ
 エニルである請求項 1 から 3 のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬
 学上許容される塩。

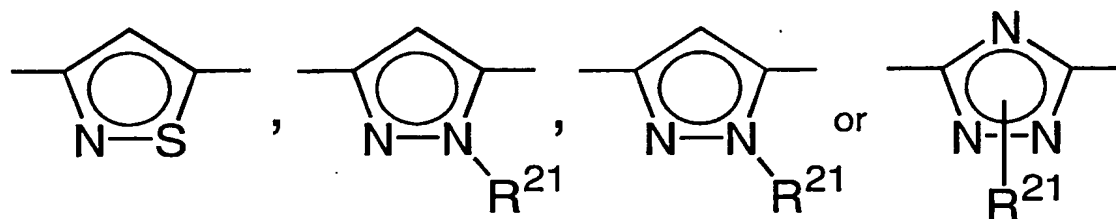
5. G が式 : $-\text{C}(\text{R}^{23}\text{R}^{24})-$ (式中、 R^{23} および R^{24} は、独立して水素原子
 、低級アルキル基、または低級アルコキシ基を表す。また、 R^{23} および R^{24} が結
 合して、それらが結合する炭素原子と共に、炭素数 3 から 6 の炭化水素環、1,
 3-ジオキサン環または1, 3-ジオキソラン環を形成してもよい。) で表され
 る、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容
 される塩。

6. G が式 : $-\text{C}(\text{R}^{49}\text{R}^{50})-$ (式中、 R^{49} および R^{50} は、独立して水素原子
 またはメチル基を表すか、 R^{49} および R^{50} が結合して、炭素原子と共にシクロブ

ロパンを表す。)で表される、請求項1から5のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

7. Aがピロール、フラン、チオフェン、イソチアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、ピラゾール、1, 2, 4-トリアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジンまたは1, 3, 5-トリアジンである請求項1から6のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

8. Aが式：

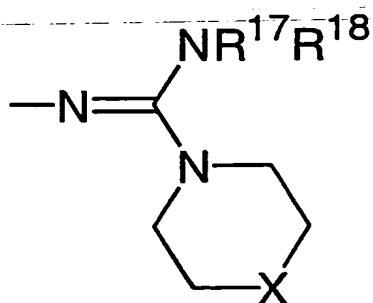


- 10 (式中、R²¹は窒素原子上の置換基で水素原子、低級アルキル基またはアセチルを表す。)

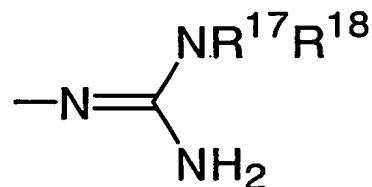
で表される、請求項1から6のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

9. Lが下式[1]から[6]のいずれかで表される請求項1から8のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

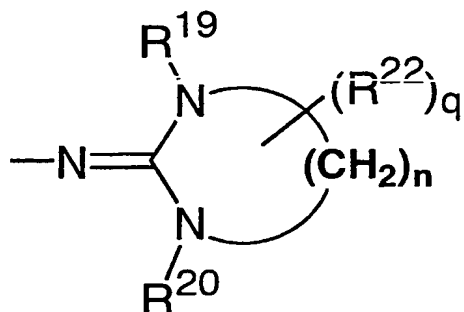
[1]



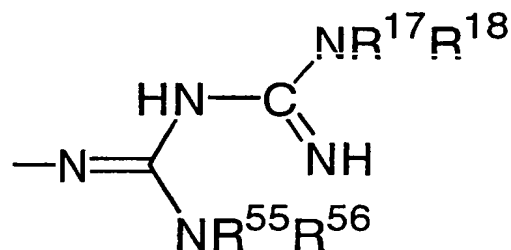
[2]



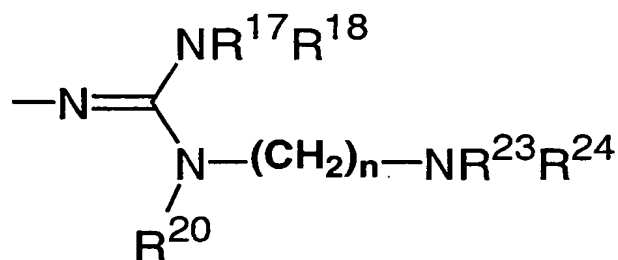
[3]



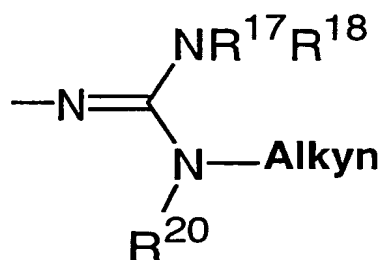
[4]



[5]



[6]



(式[1]および[2]において、Xは-CH₂-, -O-, -S-または-SO₂-を表す。R¹⁷およびR¹⁸は、各々独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、シアノ基を表す。また、R¹⁷およびR¹⁸は、一緒になって窒素原子と共に置換されていてもよい5から7員含窒素脂肪族複素環を形成してもよい。

式[3]において、R¹⁹およびR²⁰は、各々独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル基を表す。R²²は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、または水酸基を表す。qは0から4の整数を表し、nは2から4の整数を表す。また、R²²はR¹⁹と一緒に2つの窒素原子および2つの炭素原子と共に置換されていてもよい8から11員2環式含窒素脂肪族複素環を形成してもよい。

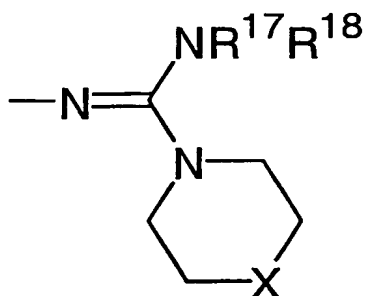
式[4]において、R¹⁷およびR¹⁸は、前記と同義、R⁵⁵およびR⁵⁶は各々独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル基を表す。また、R⁵⁵およびR⁵⁶は、一緒になって窒素原子と共に置換されていてもよい5から7員含窒素脂肪族複素環を形成してもよい。

式[5]において、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{20} および n は、前記と同義、 R^{23} および R^{24} は、各々独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、アシル基、置換されていてもよいカルバモイル基または $-SO_2-R^{10}$ (R^{10} は前記と同義)を表す。また、 R^{23} および R^{24} は、一緒になって窒素原子と共に置換されていてもよい5から7員含窒素脂肪族複素環を形成してもよい。

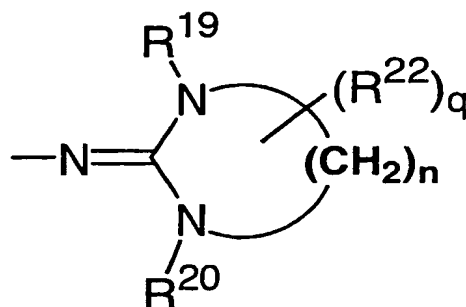
式[6]において、 R^{17} 、 R^{18} および R^{20} は、前記と同義である。Alkynは、アルキニル基を表す。)

10. Lが下式[1]または[3]で表される請求項1から8のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

[1]

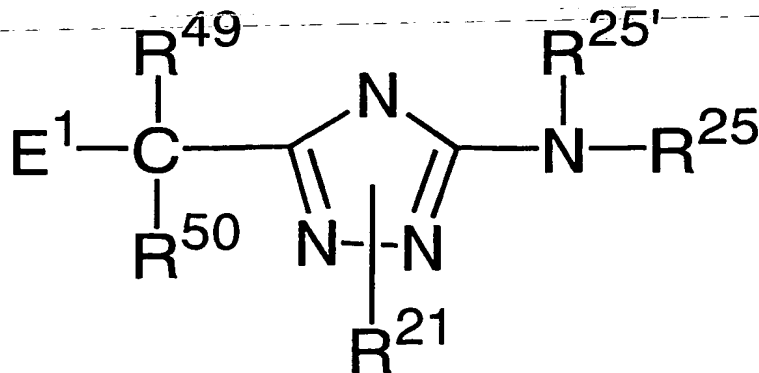


[3]

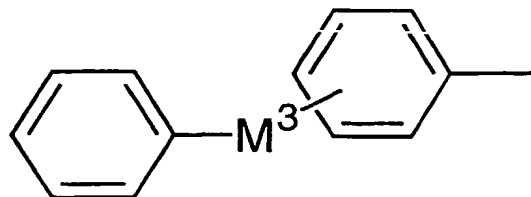


(式[1]および[3]において、 X 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{22} 、 q および n の意味は前記と同じである。)

11. 下式で表される複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。



[式中、 E^1 は式：



(式中、 M^3 は、単結合、 $-CQ-$ (Q は前記と同義である。) または $-CO-$ を表す。当該 E^1 は、1から2個のハロゲン原子または低級アルキル基で置換
5 されている。)を表す。 R^{21} 、 R^{49} および R^{50} は、前記と同義、 R^{25} 、 $R^{25'}$ は独立して水素原子または低級アルキル基を表す。]

で表される複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

12. 請求項1から11のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

10 13. 自己免疫疾患または炎症性疾患の治療剤あるいは予防剤である請求項12記載の医薬。

14. 抗リウマチ剤または抗炎症剤である請求項12に記載の医薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP00/04616

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D275/03, C07D271/113, C07D413/12, C07D285/135, C07D417/12, C07D231/38, C07D307/66, C07D249/14, C07D285/08, C07D213/38, C07D417/04, C07D413/04, C07D413/10, C07D413/14, C07D403/12, C07D333/36, A61K31/5377, A61K31/4178, A61K31/506, A61K31/4196, A61K31/4245, A61K31/427, A61K31/496, A61P37/06, A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D275/03, C07D271/113, C07D413/12, C07D285/135, C07D417/12, C07D231/38, C07D307/66, C07D249/14, C07D285/08, C07D213/38, C07D417/04, C07D413/04, C07D413/10, C07D413/14, C07D403/12, C07D333/36, A61K31/5377, A61K31/4178, A61K31/506, A61K31/4196, A61K31/4245, A61K31/427, A61K31/496, A61P37/06, A61P29/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN)

REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| Y | WO, 98/47880, A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Company Limited), 29 October, 1998 (29.10.98) & US, 6100260, A & JP, 11-240873, A | 1-14 |
| Y | EP, 0248399, A (Sumitomo Pharmaceuticals Company Limited), 09 December, 1987 (09.12.87) & JP, 63-152368, A | 1-14 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
22 September, 2000 (22.09.00)

Date of mailing of the international search report
03 October, 2000 (03.10.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07D275/03, C07D271/113, C07D413/12, C07D285/135, C07D417/12, C07D231/38, C07D307/66, C07D249/14, C07D285/08, C07D213/38, C07D417/04, C07D413/04, C07D413/10, C07D413/14, C07D403/12, C07D333/36, A61K31/5377, A61K31/4178, A61K31/506, A61K31/4196, A61K31/4245, A61K31/427, A61K31/496, A61P37/06, A61P29/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07D275/03, C07D271/113, C07D413/12, C07D285/135, C07D417/12, C07D231/38, C07D307/66, C07D249/14, C07D285/08, C07D213/38, C07D417/04, C07D413/04, C07D413/10, C07D413/14, C07D403/12, C07D333/36, A61K31/5377, A61K31/4178, A61K31/506, A61K31/4196, A61K31/4245, A61K31/427, A61K31/496, A61P37/06, A61P29/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)
REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| Y | WO, 98/47880, A1 (住友製薬株式会社) 29. 10月. 1998 (29. 10. 98) & US, 6100260, A & JP, 11-240873, A | 1-14 |
| Y | EP, 0248399, A (住友製薬株式会社) 9. 12月. 1987 (09. 12. 87) & JP, 63-152368, A | 1-14 |

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22. 09. 00

国際調査報告の発送日

03.10.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

横尾 俊一

4P

9840

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

